

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-335375

(43) 公開日 平成11年(1999)12月7日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

C 0 7 D 409/12

A 6 1 K 31/44

// C 0 7 D 213/72

識別記号

2 1 3

A D U

A E D

F I

C 0 7 D 409/12

A 6 1 K 31/44

C 0 7 D 213/72

2 1 3

A D U

A E D

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 15 頁)

(21) 出願番号

特願平10-138957

(22) 出願日

平成10年(1998) 5月20日

(71) 出願人 000005887

三井化学株式会社

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

(72) 発明者 鈴木 常司

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 石橋 大樹

福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内

(72) 発明者 土屋 克敏

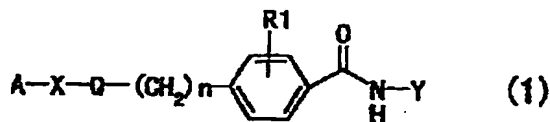
千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

最終頁に続く

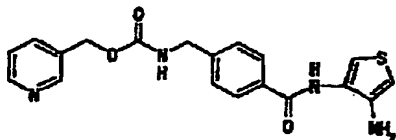
(54) 【発明の名称】 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有するベンズアミド誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【解決手段】 下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。



化合物の具体的一例を示すと、下式になる。

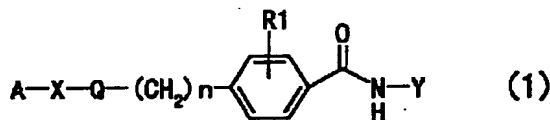


【効果】 上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および／または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

【特許請求の範囲】

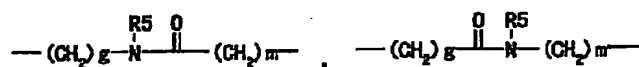
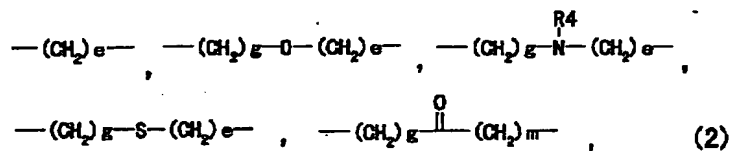
【請求項1】 式(1) [化1]

【化1】



【式中、Aは水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環（置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基、炭素数1～4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有する）を表す。Xは直接結合または式(2) [化2]

【化2】



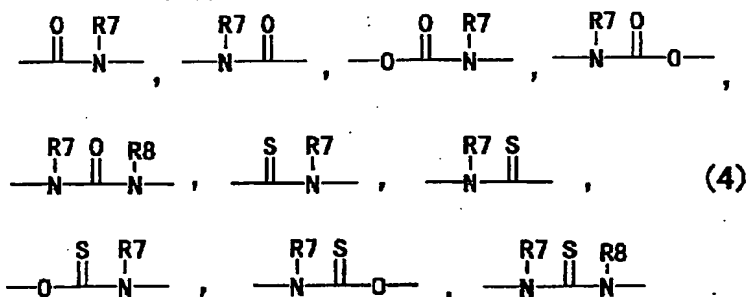
【式中、e、gおよびmはそれぞれ独立して0～4の整数を表す。R4は水素原子、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基または式(3) [化3]

【化3】



【式中、R6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す）で表されるアシル基を表す。R5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す）で示される構造のいずれかを表す。nは0～4の整数を表す。Qは式(4) [化4]

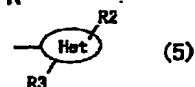
【化4】



【式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す）で示される構造のいずれかを表す。R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。Yは式(5)

【化5】

【化5】

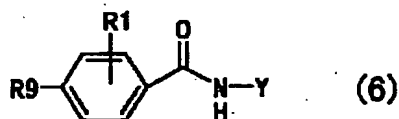


【式中、Hetは複素環を表し、R2は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3は、複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。】で表されるベンズアミド誘導体お

および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項2】 式(6) [化6]

【化6】



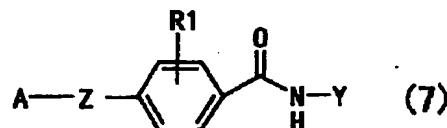
【式中R9はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R1、Yは前記と同義。】で表される請求

項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項3】 Yが4-アミノチオフェン-3-イルである請求項2記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項4】 式(7) [化7]

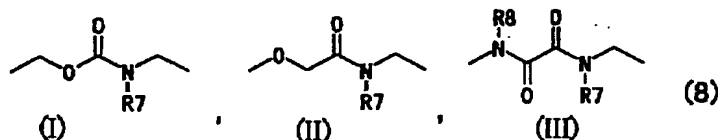
【化7】



【式中、A、Y、R1は前記と同義。Zは、式(8)

【化8】

【化8】



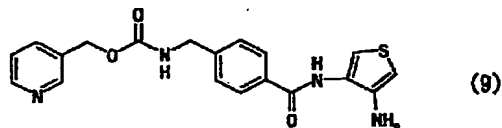
を意味する。(式中、R7およびR8は前記と同義。)】で示される構造のいずれかである請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項5】 Aが置換されていてもよいヒリジシル基である請求項4記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項6】 Yが4-アミノチオフェン-3-イルである請求項5記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項7】 式(9) [化9]

【化9】



で示されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項8】 請求項1～7いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤。

【請求項9】 請求項1～7いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明はヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体に関する。さらに詳しくは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく、制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

【0002】

【従来の技術】細胞の核内でDNAはヒストンと複合体を形成し、高次に折り畳まれたクロマチン構造をとり不活性な状態に保たれている(Kneževićら、Cell 11、45:95-104、1986など)。核内で遺伝子の転写が行われるためには、その構造をほどけた状態に導き、様々な転写因子がDNAと接触できるようにすることが必要である(Felsenfeldら、Cell 11、86:13-19、1996)。古くよりヒストンのアセチル化と転写の活性化の関係は報告されていたが、転写活性化に繋がる構造変化を引き起こす作用の1つが、ヒストンのアセチル化であることが明らかになった(Hongら、J. Biol. Chem.、268:305-314、1993など)。また、そのアセチル化をコントロールしているのがヒストンアセチル化酵素(histone acetyltransferase)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase; HDA)であり、近年その重要性が認識されている(A. Csordas、Biochem. J.、265:23、1990など)。古くから細胞周期の停止や分化の誘導が確認されていた酪酸ナトリウムは代表的なHDA阻害剤であり(L. S. Coussensら、J. Biol. Chem.、254:17

16、1979など)、臨床的な利用も試みられた(N ovogrodskyら、Cancer、51:9-14、1983およびMillerら、Eur. J. Cancer Clin. Oncol.、23:1283-1287、1987)。しかし、基本的な阻害活性が低く生体内での持続性も短いため、効果を示すには高い投与量が必要であった。そこで、酪酸のプロドラッグで持続性の向上がはかられている(Zi-Xingら、Cancer Res.、54:3494-3499、1994およびKasukabeら、British J. Cancer、75(6):850-854、1997など)。また、天然物のトリコスタチンA(TSA)が細胞周期の停止(吉田ら、Exp. Cell Res.、177:122-131、1988)、増殖停止、分化の誘導(吉田ら、Cancer Res.、47:3688-3691、1987)、細胞形態変化、アポトーシスの誘導を導くことが見いだされた。そのメカニズムとしてTSAが*in vitro*での高活性なHDA阻害剤であることが確認された(吉田ら、J. Biol. Chem.、265:17174、1990)。また、その他のHDA阻害剤の研究が続けられ、トラボキシン(Itazakiら、J. Antibiot.、43(12):1524-1534、1990など)、フェニル酪酸(Carducciら、Clin. Cancer Res.、2(2):379、1996など)などにも阻害作用が見いだされている。それらのHDA阻害剤は、細胞周期の停止や分化誘導作用を持つことから、第一に制癌剤への応用が期待されている。

【0003】また、HDA阻害剤は、その他に様々な薬剤への応用が期待されている。すなわち細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば自己免疫疾患、皮膚病、感染症(Darkin-Rattrayら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、93:13143-13147、1996)などの治療・改善薬、さらには遺伝子治療におけるベクター導入の効率化(Dionら、Virology、231:201-209、1997)、導入遺伝子の発現亢進(Chenら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA、94:5798-5803、1997)など様々な応用

が試みられている。しかし、これまでの阻害剤は安定性、毒性、薬物動態や活性強度など考慮すると医薬品として十分に満足できるレベルには達したものはない。そこでそれらの問題点を解決した薬剤の開発が強く望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題は、これまでのHDA阻害剤の問題点を改善した、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤や遺伝子治療の効果増強薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

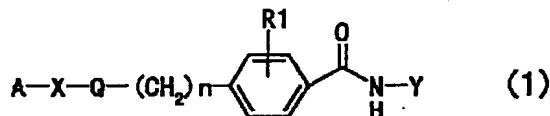
【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、新規ベンズアミド誘導体が強いHDA阻害作用を持つことを見だし、本発明を完成させた。

【0006】すなわち本発明は、[1] 式(1) [化10]

【0007】

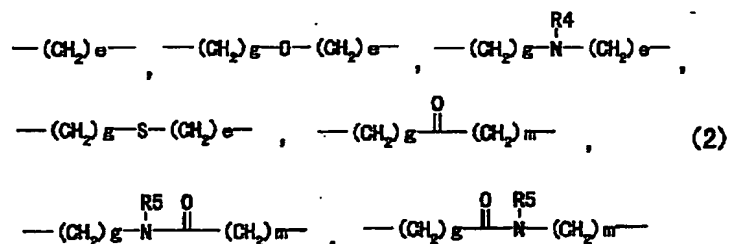
【化10】



【式中、Aは水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシ基、炭素数1~4のアミノアルキル基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、炭素数1~4のアシル基、炭素数1~4のアシルアミノ基、炭素数1~4のアルキルチオ基、炭素数1~4のパーフルオロアルキル基、炭素数1~4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数1~4のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1~4個有する)を表す。Xは直接結合または式(2) [化11]

【0008】

【化11】



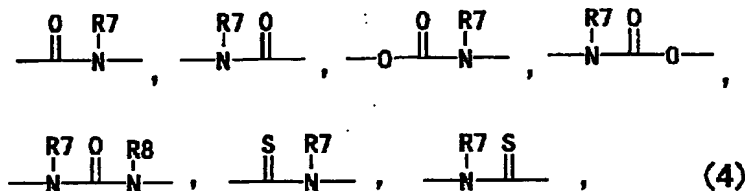
【式中、e、gおよびmはそれぞれ独立して0~4の整数を表す。R<sup>4</sup>は水素原子、置換されていてもよい炭素数1~4のアルキル基または式(3) [化12]

【0009】

【化12】



(式中、R6は置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表



(式中、R7およびR8はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。R1は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。Yは式(5)

[化14]

[0011]

[化14]



(式中、Hetは複素環を表し、R2は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3は複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。)で表される請求項1記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[2] 式(6) [化15]

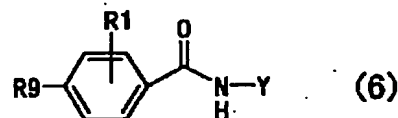
す。R5は水素原子または置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。nは0～4の整数を表す。Qは式(4) [化13]

[0010]

[化13]

[0012]

[化15]

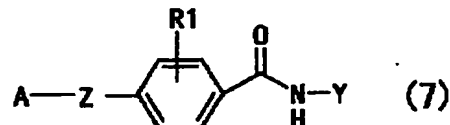


[式中R9はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数1～4のアミノアルキル基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、炭素数1～4のアシル基、炭素数1～4のアシルアミノ基、炭素数1～4のアルキルチオ基、炭素数1～4のパーフルオロアルキル基、炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数1～4のアルコキシカルボニル基を表す。R1、Yは前記と同義。]で表される

[1] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[3] Yが4-アミノチオフェン-3-イルである[2] 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[4] 式(7) [化16]

[0013]

[化16]

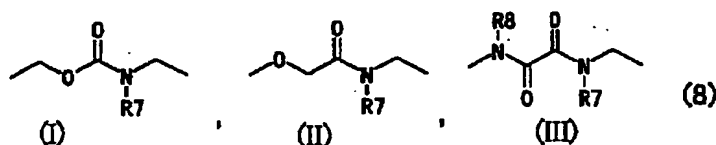


[式中、A、Y、R1は前記と同義。Zは、式(8)

[化17]

[0014]

[化17]

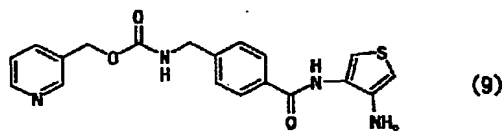


を意味する。(式中、R7およびR8は前記と同義。) ]で示される構造のいずれかである[1]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[5] Aが置換されていてもよいピリジル基である[4]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[6] Yが4-アミノチオフェン-3-イルである[5]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[7] 式(9)

[化18]

[0015]

[化18]



で示される[6]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[8] 請求項[1]～[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、[9] 請求項[1]～[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

[0016]

【発明の実施の形態】以下、本発明を詳細に説明する。本発明でいう炭素数1～4とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数2～8を意味する。

【0017】式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を1～4個を含む5員環または6員環からなる単環式複素環または2環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピリジン、ピラジン、ヒリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ヒペリジン、ヒペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール

などを挙げることができる。

【0018】ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げるができる。

【0019】炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などを挙げるができる。

【0020】炭素数1～4のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。炭素数1～4のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げるができる。

【0021】炭素数1～4のアルキルアミノ基とは、例えばN-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

【0022】炭素数1～4のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げるができる。

【0023】炭素数1～4のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0024】炭素数1～4のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0025】炭素数1～4のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0026】炭素数1～4のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

【0027】炭素数1～4のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0028】置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を1～4個有するものを挙げることができる。

【0029】薬学的に許容される化合物の塩とは、この

分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0030】医薬品とは制癌剤の他、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患などの治療および/または改善薬または遺伝子治療効果増強剤を表す 式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態

を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0031】以下、本発明の式(7)で示される化合物の代表的構造を表-1(表1-表5)に具体的に例示する。なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0032】

【表1】

表-1 一般式(7)の代表化合物(1)

	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
1	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
2	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
3	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
4	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
5	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
6	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
7	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
8	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
9	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
10	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
11	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
12	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
13	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
14	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-OH
15	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
16	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
17	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
18	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
19	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
20	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH

【0033】

【表2】

表-1 一般式(7)の代表化合物(2)

	A	Z		Y		
		R <sup>7</sup> -H R <sup>8</sup> -H	R <sup>1</sup>	H e t	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>
21	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
22	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
23	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
24	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
25	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
26	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
27	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
28	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
29	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
30	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
31	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
32	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-OH
33	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
34	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
35	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
36	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
37	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
38	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
39	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH

【0034】

【表3】



表-1 一般式(7)の代表化合物(3)

	A	Z		Y		
		R7-H R8-H	R1	H e t	R 2	R 3
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
41	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
42	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
43	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
44	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
45	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
46	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
47	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
48	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
49	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
50	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCCH <sub>3</sub>	-OH
51	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
52	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
53	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
54	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
55	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
56	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
57	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
58	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
59	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
60	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

【0035】

【表4】

表-1 一般式(7)の代表化合物(4)

	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				Het	R2	R3
61	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
62	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
63	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
64	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
65	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
66	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
67	pyridin-3-yl	I	-H	pirazin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
68	pyridin-3-yl	I	-H	pyrimidin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
69	pyridin-3-yl	I	-H	pyridazin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
70	pyridin-3-yl	I	-H	N-methyl-pyrrol-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
71	pyridin-3-yl	I	-H	pyrrol-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
72	pyridin-3-yl	I	-H	thiazol-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
73	pyridin-3-yl	I	-H	piperidin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
74	pyridin-3-yl	I	-H	quinolin-5-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
75	pyridin-3-yl	I	-H	isoquinolin-6-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
76	pyridin-3-yl	I	-H	benzofuran-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
77	pyridin-3-yl	I	-H	indol-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
78	pyridin-3-yl	I	-H	benzothiophen-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
79	pyridin-3-yl	I	-H	benzimidazol-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
80	pyridin-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

【0036】

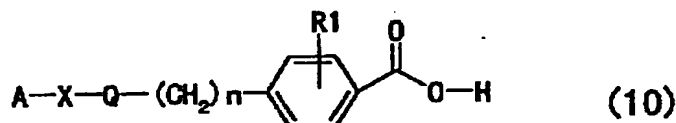
【表5】

表-1 一般式(7)の代表化合物(6)

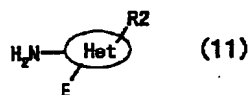
	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				Het	R2	R3
81	pyridin-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
82	pyrazin-2-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
83	pyrimidin-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
84	pyridazin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
85	N-methyl-pyrrol-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
86	pyrrol-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
87	thiazol-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
88	piperidin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
89	quinolin-5-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
90	isoquinolin-6-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
91	benzofuran-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
92	indol-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
93	benzothiophen-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
94	benzimidazol-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
95	pyridin-3-yl	I	-CH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
96	pyridin-3-yl	II	-Cl	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
97	pyridin-3-yl	III	-OCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
98	pyridin-3-yl	I	-COCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
99	pyridin-3-yl	II	-COOCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
100	pyridin-3-yl	III	-NHCOCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。式(10)【化19】

【0037】  
【化19】



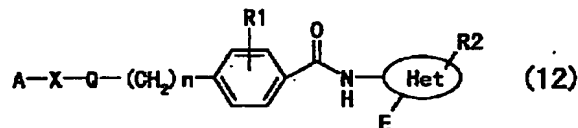
〔式中、A、Q、X、R1およびnは前記と同義。〕で示される化合物と式(11)【化20】  
【0038】  
【化20】



〔式中、R2およびHetは前記と同義。Eはtert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応

に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはニトロ基、アジド基など容易にアミノ基に変換できる官能基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表し、アミノ基に隣接した位置に結合する。〕で示される化合物を縮合反応することで得られる式(12)【化21】

【0039】  
【化21】



(式中、A、Q、X、R1、R2、E、Hetおよびnは前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することやアミノ基へ変換することにより本発明の化合物を得ることができる。

【0040】式(10)で示される化合物と式(11)で表される化合物は市販されているか、既知の化合物を用いることができる。また、新規化合物の場合は、公知化合物の合成法の応用により製造することが可能である。式(10)と式(11)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。例えば、カルボン酸成分と2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは4-ニトロフェノールなどのフェノール類、またはN-ヒドロキシスクシニミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールなどのN-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

【0041】また、カルボン酸成分を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。また、カルボン酸成分をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

【0042】さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N、N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1、3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

【0043】反応は、通常-20~+50℃で0.5~48時間行う。用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N、N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

【0044】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

【0045】ここで細胞の増殖に関わる疾患とは、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、糖尿病などが挙げられる。

【0046】悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪

性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、脾癌、脾臓細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睾丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

【0047】自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

【0048】皮膚病とは乾せん、アトピー、湿疹、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。

【0049】感染症とは、様々な細菌、ウィルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。

【0050】血管性疾患とは、動脈硬化症あるいは再狭窄治療薬などが挙げられる。

【0051】遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

【0052】本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0053】錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。さらに錠剤については、必要に応じて通常の剤皮を施した錠

剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0054】丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0055】カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0056】注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0057】坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0058】さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0059】本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1〜70重量%、好ましくは約5〜50重量%とするのがよい。

【0060】本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合には、単独でまたはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合は直腸内投与される。

【0061】本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重1kg当たり、一日約0.0001〜100mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には有効成分

化合物が約0.001〜1,000mgの範囲で含有されることが望ましい。

【0062】本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0063】

【実施例】以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1

N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドの合成(1-1) 2, 5-ジブロモ-3, 4-ジニトロチオフェン3.0g(9mmol)を濃塩酸60mlに加えスズ6.5g(54mmol)を加えた。水素の発生が止まった後、室温で1夜放置した。析出した固体をろ別し、ろ液を約20mlに濃縮した。氷冷し析出した結晶をろ取し、得られた結晶をエーテルで洗浄し3, 4-ジアミノチオフェン 塩化スズ、2塩酸塩を0.39g(10%)得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.9(br.s)

(1-2) 3, 4-ジアミノチオフェン 塩化スズ、2塩酸塩0.39g(0.87mmol)とp-アニソールクロリド74mg(0.43mmol)をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン1mlを氷冷下に加えた。室温に戻し1夜放置した。0.3N塩酸にあげCHCl<sub>3</sub>で抽出した。水層をNaOHで中和し結晶をろ取した。結晶をCHCl<sub>3</sub>/MeOHに溶解しMgSO<sub>4</sub>で乾燥した。ついでろ過、濃縮し目的のN-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを結晶として40mg(19%)得た。

m.p. 126°C(dec.)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.9(2H, br.s), 6.13(1H, d, J=3.7Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, t, J=3.7Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz), 9.53(1H, s)

【0064】実施例2

4-アミノ-N-(4-アミノチオフェン-3-イル)ベンズアミドの合成

(2-1) 3, 4-ジアミノチオフェン 塩化スズ、2塩酸塩2.33g(7mmol)とp-ニトロベンゾイルクロリド648mg(3.5mmol)をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン5mlを氷冷下に加えた。室温に戻し1夜放置した。希硫酸にあげCHCl<sub>3</sub>で抽出した。水層をNaOHで中和し結晶をろ取した。結晶をCHCl<sub>3</sub>/MeOHに溶解しショートカラムで精製し目的のN-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを結晶として40mg(5%)得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.9(2H, br.s), 6.15(1H, d, J=3.7Hz), 7.54(1H, d, J=3.7Hz), 8.15(2H, d, J=8Hz), 8.37(2H, d, J=8Hz), 9.97(1H, s)

(2-2) N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-

4-ニトロベンズアミド0.186g(0.71mmol)をメタノール1mlと濃塩酸1mlに懸濁し2塩化スズ402mg(2.1mmol)を加え室温で攪拌したのち1夜放置した。氷を加え3N NaOHで中和しCHCl<sub>3</sub>で抽出した。有機層と固体をシリカゲルカラムで精製し目的の4-アミノ-N-(4-アミノチオフエン-3-イル)ベンズアミドを結晶として35mg(21%)得た。

m.p.130°C(dec.)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.8(2H, br.s), 5.7(2H, br.s), 6.11(1H, d, J=3.7Hz), 6.59(2H, d, J=8Hz), 7.41(1H, d, J=3.7Hz), 7.68(2H, d, J=8Hz), 9.2(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3387, 1603, 1506, 1405, 1286, 1185, 845, 772

#### 【0065】実施例3

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドの合成

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド0.04g(0.152mmol)をメタノール5mlに溶かしPd/Cで水素添加を行った。触媒をろ別しろ液を濃縮し結晶を得た。クロロホルムで洗浄後乾燥し20mg(53%)の目的のN-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドを得た。

m.p.150°C(dec.)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.85(2H, br.s), 6.11(1H, d, J=3.7Hz), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=3.7Hz), 7.80(2H, d, J=8Hz), 8.57(1H, s), 8.78(1H, s), 9.4(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3281, 1605, 1507, 1286, 1182, 847, 767

#### 【0066】実施例4

N-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドの合成

(4-1) 2-アミノ-3-ニトロピリジン1.33gのジオキサン溶液に4-ニトロベンゾイルクロリド1.86gを加え、加熱環流した。ついでジオキサンを留去し、析出晶を酢酸エチル/メタノールで再結晶し、N-(3-ニトロ-2-ピリジル-4-ニトロベンズアミド)を1.74g(60%)得た。

m.p.215-216°C

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.58(1H, dd, J=5, 8Hz), 8.23(2H, d, J=9Hz), 8.38(2H, d, J=9Hz), 8.48(1H, dd, J=1.5, 8Hz), 8.79(1H, dd, J=1.5, 5Hz)

(4-2) N-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド1.0gをDMF4mlとメタノール12mlの混合溶媒に懸濁させ10%パラジウム炭素を触媒として水素添加を行った。触媒をろ別後、溶媒を濃縮し、メタノールで結晶化させN-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドを0.6

9g(76%)得た。

m.p.162-163°C

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.92(2H, br.s), 5.75(2H, s), 6.58(2H, d, J=9Hz), 7.04(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.17(1H, d, J=6.6Hz), 7.73(1H, d, J=5Hz), 7.77(2H, d, J=9Hz), 9.96(1H, s)

#### 【0067】実施例5

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンズアミドの合成

4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}安息香酸208mgを塩化メチレン6.2mlに懸濁し、氷冷下にオキザリルクロリド0.32mlを加えた。室温で30分攪拌した後、減圧乾固した。得られた4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンゾイルクロリドを用いて実施例2と同様に縮合し、N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンズアミドを55mg(20%)得た。

mp.170-174°C

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.33(2H, d, J=5.9Hz), 4.91(2H, br.s), 5.15(2H, s), 6.18(1H, d, J=3.7), 7.44(2H, d, J=8.1), 7.55(1H, d, J=2.7), 7.83(1H, d, J=8.1), 7.94(2H, d, J=8.1), 8.01(1H, m), 8.58(1H, d, J=3.7), 8.64(1H, s), 9.67(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3222, 3029, 1713, 1651, 1555, 1481, 1419, 1266, 1129, 1024, 982, 856, 793, 708

#### 【0068】実施例6

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}ベンズアミドの合成

4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}安息香酸を用いて実施例5と同様に反応し、N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-{N-(2-ニトロベンゼンスルホニル)アミノ}ベンズアミドを得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 6.10(1H, d), 7.22(2H, d, J=8Hz), 7.45(1H, d), 7.8-7.9(4H, m), 8.0-8.1(2H, m), 9.54(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>: 3100, 1609, 1541, 1507, 1347, 1164, 853, 778

#### 【0069】薬理試験例1(ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用)

(1) [<sup>3</sup>H]アセチルヒストンの調製

K562細胞(10<sup>8</sup>個)を[<sup>3</sup>H]n-酪酸ナトリウムで標識し、吉田らの方法(J. Biol. Chem., 265:17174, 1990)に従ってヒストンを抽出した。

(2) ヒストン脱アセチル化酵素の部分精製

K562細胞(2.5×10<sup>8</sup>個)より採取した核を吉

田らの方法(J. Biol. Chem.、265:17174、1990)により抽出し、その抽出液をMono Q HR5/5(ファルマシア社)を用い、0-1MのNaClの濃度勾配によりヒストン脱アセチル化酵素の部分精製を行った。

(3) ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

(1)で調製した $^3\text{H}$ アセチルヒストンを $100\mu\text{g}/\text{ml}$ と(2)で調製したヒストン脱アセチル化酵素分画 $2\mu\text{l}$ を含む緩衝液A[組成:  $5\text{mM}$ リン酸カリウム( $\text{pH}7.5$ )、 $5\%$ グリセロール、 $13\text{mM}$  EDTA] $50\mu\text{l}$ 中で、 $10$ 分間 $37^\circ\text{C}$ にて反応をさせた。 $2.5$ 規定塩酸を添加して反応を停止した後、酢酸エチル $550\mu\text{l}$ を加え、ボルテックスおよび遠心を行い、酢酸エチル層 $400\mu\text{l}$ をシンチレーションバイアルに採取し、 $2\text{ml}$ のシンチレーターを加えて反応により遊離した $^3\text{H}$ 酢酸の放射活性を測定した。ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定は、供試化合物をDMSOに溶解後、緩衝液Aで適宜希釈して反応系に添加して、 $50\%$ の酵素阻害を惹起する薬物の濃度( $\text{IC}_{50}:\mu\text{M}$ )を求めた。以下に、実験結果を、表-2[表6]に示した。

【0070】

【表6】

表-2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

	活性値 ( $\text{IC}_{50}:\mu\text{M}$ )
実施例1の化合物	12
実施例2の化合物	17
実施例3の化合物	9
実施例4の化合物	86
実施例5の化合物	4
実施例6の化合物	8
酪酸ナトリウム	190

【0071】

【発明の効果】本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

フロントページの続き

(72)発明者 中西 理  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

(72)発明者 齋藤 明子  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

(72)発明者 鞠子 幸泰  
千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬  
工業株式会社内

**JP1999335375A**

**1999-12-7**

**Bibliographic Fields**

**Document Identity**

(19)【発行国】

日本国特許庁(JP)

(12)【公報種別】

公開特許公報(A)

(11)【公開番号】

特開平11-335375

(43)【公開日】

平成11年(1999)12月7日

**Public Availability**

(43)【公開日】

平成11年(1999)12月7日

**Technical**

(54)【発明の名称】

ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を有するベンズアミド誘導体

(51)【国際特許分類第6版】

C07D409/12 213

A61K 31/44 ADU

AED

// C07D213/72

【FI】

C07D409/12 213

A61K 31/44 ADU

AED

C07D213/72

【請求項の数】

9

【出願形態】

OL

【全頁数】

15

**Filing**

【審査請求】

(19) [Publication Office]

Japan Patent Office (JP)

(12) [Kind of Document]

Unexamined Patent Publication (A)

(11) [Publication Number of Unexamined Application]

Japan Unexamined Patent Publication Hei 11- 335375

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) December 7\*

(43) [Publication Date of Unexamined Application]

1999 (1999) December 7\*

(54) [Title of Invention]

**BENZAMIDE DERIVATIVE WHICH POSSESSES  
HISTONE DEACETYLATION ENZYME INHIBITION**

(51) [International Patent Classification, 6th Edition]

C07D409/12 213

A61K 31/31 ADU

AED

// C07D213/72

[FI]

C07D409/12 213

A61K 31/31 ADU

AED

C07D213/72

[Number of Claims]

9

[Form of Application]

OL

[Number of Pages in Document]

15

[Request for Examination]



**JP1999335375A**

**1999-12-7**

未請求

Unrequested

(21)【出願番号】

(21) [Application Number]

特願平10-138957

Japan Patent Application Hei 10- 138957

(22)【出願日】

(22) [Application Date]

平成10年(1998)5月20日

1998 (1998) May 20\*

**Parties**

**Applicants**

(71)【出願人】

(71) [Applicant]

【識別番号】

[Identification Number]

000005887

000005887

【氏名又は名称】

[Name]

三井化学株式会社

MITSUI CHEMICALS INC. (DB 69-056-7037)

【住所又は居所】

[Address]

東京都千代田区霞が関三丁目2番5号

Tokyo Chiyoda-ku Kasumigaseki 3-Chome 2-5

**Inventors**

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

鈴木 常司

Suzuki \*\*

【住所又は居所】

[Address]

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

石橋 大樹

Ishibashi \*\*

【住所又は居所】

[Address]

福岡県大牟田市浅牟田町30番地 三井化学株式会社内

Fukuoka Prefecture Oomuta City Asamutamachi 30 Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

土屋 克敏

Tsuchiya Katsutoshi

【住所又は居所】

[Address]

千葉県茂原市東郷1144番地 三井化学株式会社内

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1144address Mitsui Chemicals Inc. (DB 69-056-7037) \*

(72)【発明者】

(72) [Inventor]

【氏名】

[Name]

中西 理

Nakanishi \*

JP1999335375A

1999-12-7

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

齋藤 明子

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

(72)【発明者】

【氏名】

鞠子 幸泰

【住所又は居所】

千葉県茂原市東郷1900番地の1 三井製薬工業株式会社内

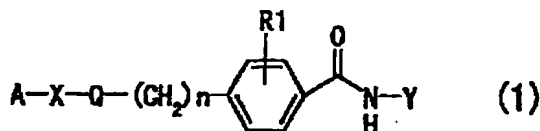
Abstract

(57)【要約】

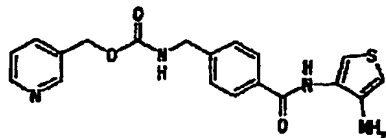
(修正有)

【解決手段】

下記一般式(1)で示されるヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体。



化合物の具体的一例を示すと、下式になる。



【効果】

上記のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

(72) [Inventor]

[Name]

Saito Akiko

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

(72) [Inventor]

[Name]

\*\*\*

[Address]

Chiba Prefecture Mobara City Togo 1900address \*1 Mitsui Pharmaceuticals Inc. \*

(57) [Abstract]

(There is an amendment.)

[Means to Solve the Problems]

benzamide derivative . which has histone deacetylation enzyme inhibition which is shown with below-mentioned General Formula (1)

When concrete one example of compound is shown, it becomes formula below .

[Effect(s)]

benzamide derivative which has above-mentioned histone deacetylation enzyme inhibition is useful as the effective enhancer or immunosuppressant of treatment and/or improving

の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

特に、制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固形癌に有効である。

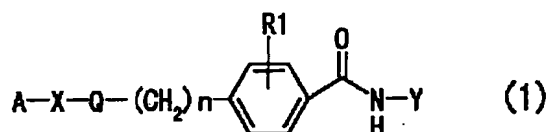
# Claims

## 【特許請求の範囲】

### 【請求項 1】

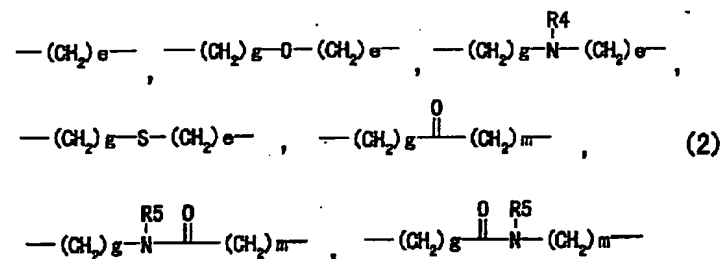
式(1)[化 1]

【化 1】



【式中、A は水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表す。X は直接結合または式(2)[化 2]]

【化 2】



【式中、e、g および m はそれぞれ独立して 0~4 の整数を表す。R4 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基または式(3)[化 3]]

【化 3】

agent, genetic therapeutic of disorder which relate to multiplication of cell.

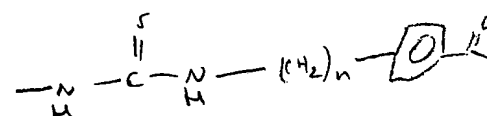
Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor, solid cancer as anticancer drug.

[Claim(s)]

[Claim 1]

Formula (1) [Chemical Formula 1]

[Chemical Formula 1]

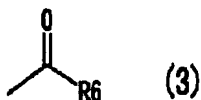


[In Formula, A displays hydrogen atom, optionally substitutable phenyl group or heterocycle (As substituent, from group which consists of alkoxy carbonyl group, phenyl group, heterocycle of perfluoroalkyloxy group, carboxyl group, carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of halogen atom, hydroxy group, amino group, nitro group, cyano group, carbon number 1~4 group which is chosen 1 - 4 it possesses). As for X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 2]]

[Chemical Formula 2]

[In Formula, e, g and m becoming independent respectively, display integer 0 - 4. As for R4 alkyl group or Formula of hydrogen atom, optionally substitutable carbon number 1~4 (3) [Chemical Formula 3]]

[Chemical Formula 3]



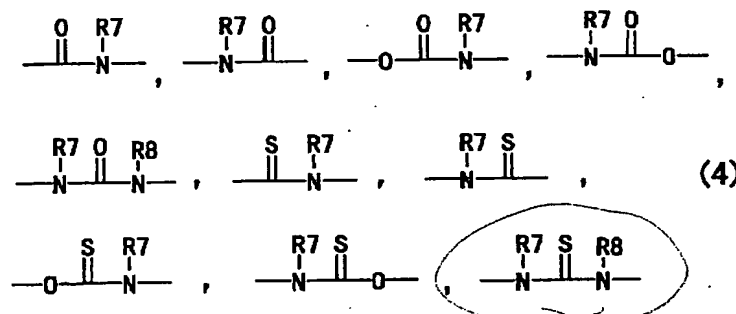
(式中、R6 は置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表す。

R5 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す}で示される構造のいずれかを表す。

n は 0~4 の整数を表す。

Q は式(4)[化 4]

[化 4]

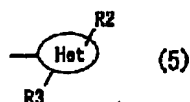


(式中、R7 および R8 はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基を表す)で示される構造のいずれかを表す。

R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表す。

Y は式(5)[化 5]

[化 5]



(式中、Het は複素環を表し、R2 は水素原子、ハ

acyl group which is displayed with (In Formula, R6 displays perfluoroalkyl group, phenyl group or heterocycle of alkyl group, carbon number 1~4 of optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

R5 displays alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4 } with displays any of structure which is shown.

n displays integer 0 - 4.

As for Q Formula (4) [Chemical Formula 4]

[Chemical Formula 4]

any of structure which is shown with (In Formula, R7 and R8 becoming independent respectively, display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1~4. ) is displayed.

R1 displays perfluoroalkoxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of the hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4.

As for Y Formula (5) [Chemical Formula 5]

[Chemical Formula 5]

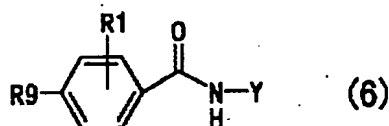
In Formula, Het displays heterocycle, R2 displays the

ロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3 は、複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。]で表されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 2】

式(6)[化 6]

[化 6]



[式中 R9 はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコシカルボニル基を表す。R1、Y は前記と同義。]で表される請求項 1 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 3】

Y が 4-アミノチオフェン-3-イルである請求項 2 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 4】

式(7)[化 7]

[化 7]

perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4, or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4 can substitute to possible position on heterocycle. R3 has been connected displays amino group or hydroxy group which exists in position where benzamide connection which is adjacent to heterocycle. ] With histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are displayed as active ingredient

[Claim 2]

Formula (6) [Chemical Formula 6]

[Chemical Formula 6]

histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in Claim 1 which is displayed with [R9 in Formula displays perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of the alkyl group, carbon number 1~4 of halogen atom, hydroxy group, amino group, hydroxy amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4. As for R1, Y description above and synonymy. ] as active ingredient

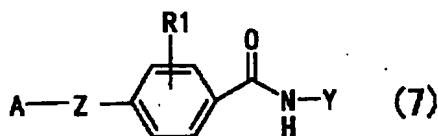
[Claim 3]

Y 4 -amino thiophene -3- yl histone deacetylation enzyme inhibitor. which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in Claim 2 which is as active ingredient

[Claim 4]

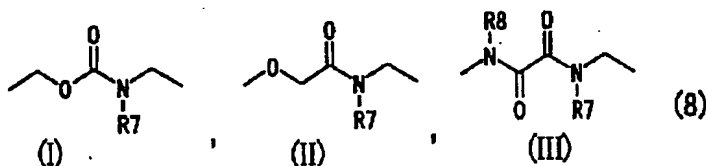
Formula (7) [Chemical Formula 7]

[Chemical Formula 7]



[式中、A、Y、R1 は前記と同義。Z は、式(8)[化8]]

【化8】



[In Formula, as for A, Y, R1 description above and synonymy. As for Z, Formula (8) [Chemical Formula 8]]

[Chemical Formula 8]

を意味する。

(式中、R7 および R8 は前記と同義。)]で示される構造のいずれかである請求項 1 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 5】

A が置換されていてもよいピリジル基である請求項 4 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

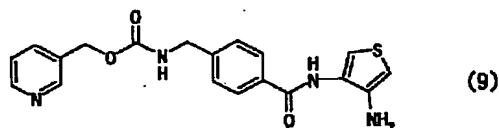
【請求項 6】

Y が 4-アミノチオフェン-3-イルである請求項 5 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

【請求項 7】

式(9)[化 9]

【化 9】



で示されるベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤。

It means.

(In Formula, as for R7 and R8 description above and synonymy. ) ] With histone deacetylation enzyme inhibitor . which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in Claim 1 which is a any of structure which is shown as active ingredient

[Claim 5]

histone deacetylation enzyme inhibitor . which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in Claim 4 where A is optionally substitutable pyridyl group as active ingredient

[Claim 6]

Y 4 -amino thiophene -3- yl histone deacetylation enzyme inhibitor . which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in Claim 5 which is as active ingredient

[Claim 7]

Formula (9) [Chemical Formula 9 ]

[Chemical Formula 9]

So histone deacetylation enzyme inhibitor . which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are shown as active ingredient

## 【請求項 8】

請求項 1~7 いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する制癌剤。

## 【請求項 9】

請求項 1~7 いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも 1 つを有効成分として含有する医薬品。

## Specification

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 【発明の属する技術分野】

本発明はヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体に関する。

さらに詳しくは、ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用に基づく、制癌剤およびその他の医薬品への利用に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】

細胞の核内で DNA はヒストンと複合体を形成し、高次に折り畳まれたクロマチン構造をとり不活性な状態に保たれている(Kneztic ら、Cell、45:95-104、1986 など)。

核内で遺伝子の転写が行われるためには、その構造をほどけた状態に導き、様々な転写因子が DNA と接触できるようにすることが必要である(Felsenfeld ら、Cell、86:13-19、1996)。

古くよりヒストンのアセチル化と転写の活性化の関係は報告されていたが、転写活性化に繋がる構造変化を引き起こす作用の 1 つが、ヒストンのアセチル化であることが明らかになった(Hong ら、J.Biol.Chem.、268:305-314、1993 など)。

また、そのアセチル化をコントロールしているのがヒストンアセチル化酵素(histone acetyltransferase)とヒストン脱アセチル化酵素(histone deacetylase;HDA)であり、近年その重要性が認識されている(A.Csordas、Biochem.J.、265:23、1990 など)。

古くから細胞周期の停止や分化の誘導が確認されていた酪酸ナトリウムは代表的な HDA 阻害剤であり(L.S.Cousens ら、J.Biol.Chem.、254:1716、1979 など)、臨床的な利用も試みられた(Novogrodsky ら、Cancer、51:9-14、1983 およ

## [Claim 8]

Among compound which are stated in Claim 1 ~7any , anticancer drug . whichcontains at least one as active ingredient

## [Claim 9]

Among compound which are stated in Claim 1 ~7any , drug . whichcontains at least one as active ingredient

## [Description of the Invention]

## [0001]

## [Technological Field of Invention]

this invention regards benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition .

Furthermore details are based on histone deacetylation enzyme inhibition , it regards utilizationto anticancer drug and other drug .

## [0002]

## [Prior Art]

DNA forms histone and conjugate inside core of cell ,takes chromatin structure which was folded to higher-order and is maintained at inert state (Kneztic and others and Cell (0092 - 8674), 45: such as 95 - 104 and 1986 ).

In order for copying gene to be done inside core , it isnecessary to try to lead to state which can undo structure , to beable to contact with DNA various transcription factor (Felsenfeld and others and Cell (0092 - 8674), 86: 13 - 19 and 1996).

To be old from acetylation of histone and relationship of activationof copying were reported, but one of action which causes the structural change which is connected to transcriptional activation , being a acetylation of histone became clear, (Hong and others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 268: such as 305 - 314 and 1993 ).

In addition, that acetylation is controlled it is recognized histone acetylation enzyme (histone acetyltransferase ) with with histone deacetylation enzyme (histone deacetylase;HDA ), recently importance (A.Csordas, Biochemical Journal (0264 - 6021, BIJOAK ), 265: such as 23 and 1990 ).

sodium butanoate where induction of stop and differentiation of for a long time cell cycle wasverified (L.S.Cousens and others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 254: such as 1716 and 1979 ), could try also clinical utilization with representative HDA inhibitor ,

び Miller ら、Eur.J.Cancer Clin.Oncl.、23:1283-1287、1987)。

しかし、基本的な阻害活性が低く生体内での持続性も短いため、効果を示すには高い投与量が必要であった。

そこで、酪酸のプロドラッグで持続性の向上がはかられている(Zi-Xing ら、Cancer Res.、54:3494-3499、1994 および Kasukabe ら、British J.Cancer、75(6):850-854、1997 など)。

また、天然物のトリコスタチン A(TSA)が細胞周期の停止(吉田ら、Exp.CellRes.、177:122-131、1988)、増殖停止、分化の誘導(吉田ら、Cancer Res.、47:3688-3691、1987)、細胞形態変化、アポトーシスの誘導を導くことが見いだされた。

そのメカニズムとして TSA が in vitro での高活性な HDA 阻害剤であることが確認された(吉田ら、J.Biol.Chem.、265:17174、1990)。

また、その他の HDA 阻害剤の研究が続けられ、トラポキシシン(Itazaki ら、J.Antibiot.、43(12):1524-1534、1990 など)、フェニル酪酸(Carducci ら、Clin.Cancer Res.、2(2):379、1996 など)などにも阻害作用が見いだされている。

それらの HDA 阻害剤は、細胞周期の停止や分化誘導作用を持つことから、第一に制癌剤への応用が期待されている。

【0003】

また、HDA 阻害剤は、その他に様々な薬剤への応用が期待されている。

すなわち細胞の増殖に関わる疾患の治療・改善薬として、例えば自己免疫疾患、皮膚病、感染症 (Darkin-Rattray ら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、93:13143-13147、1996) などの治療・改善薬、さらには遺伝子治療におけるベクター導入の効率化(Dion ら、Virology、231:201-209、1997)、導入遺伝子の発現亢進(Chen ら、Proc.Natl.Acad.Sci.USA、94:5798-5803、1997)など様々な応用が試みられている。

しかし、これまでの阻害剤は安定性、毒性、薬物動態や活性強度など考慮すると医薬品として十分に満足できるレベルには達したものはな

(Novogrodsky and others, Cancer, 51:9-14, 1983 and Miller and others and Eur.J.Cancer Clin.Oncl.、23:1283-1287、1987)。

But, because fundamental inhibiting activity to be low also retention with in-vivo is short, high dose where effect is shown was necessary.

Then, improvement of retention is measured with prodrug of the butanoic acid, (Zi-Xing and others, Cancer Res.、54:3494-3499、1994 and Kasukabe and others and British J.Cancer, 75 (6): such as 850- 854 and 1997) .

In addition, tri Costatin A (TSA) of natural product was discovered stop of the cell cycle (Yoshida and others and Exp.CellRes.、177:122-131、1988), multiplication stop and induction of differentiation (Yoshida and others and Cancer Res.、47:3688-3691、1987), leading induction of cell shape change, apoptosis .

TSA being in vitro as mechanism, it was verified (Yoshida and others and Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990) that it is a highly active HDA inhibitor .

In addition, it can continue research of other HDA inhibitor, [torapokishin] (Itazaki and others and J.Antibiot.、43 (12): such as 1524 - 1534 and 1990), inhibition is discovered to also phenyl butanoic acid (Carducci and others and Clin.Cancer Res.、2 (2): such as 379 and 1996) etc.

As for those HDA inhibitor, from fact that it has stop and differentiation-inducing action of cell cycle, application to first anticancer drug is expected.

【0003】

In addition, as for HDA inhibitor, in addition application to various drug is expected.

Namely as treatment \* improvement medicine of disorder which relates to multiplication of cell, for example autoimmune disease, dermatological disease, infection (Darkin-Rattray and others and Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (0027 - 8424), 93: 13143 - 13147 and 1996) or other treatment \* improvement medicine, furthermore making efficient of vector introduction in genetic therapeutic (Dion and others and Virology, 231:201-209, 1997), various application such as revelation accentuation (Chen and others and Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (0027 - 8424), 94: 5798 - 5803 and 1997) of introduced gene is tried.

But, as for former inhibitor when stability, toxicity, pharmacodynamics and activity intensity etc it considers, there are not any which reach in level which it can be satisfied with



JP1999335375A

1999-12-7

い。

そこでそれらの問題点を解決した薬剤の開発が強く望まれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の課題は、これまでの HDA 阻害剤の問題点を改善した、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤や遺伝子治療の効果増強薬などの医薬品として有用な化合物を提供することにある。

【0005】

【課題を解決するための手段】

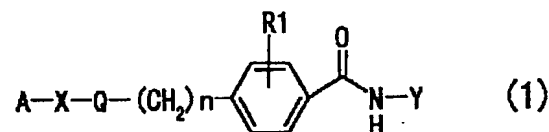
本発明者は上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、新規ベンズアミド誘導体が強い HDA 阻害作用を持つことを見だし、本発明を完成させた。

【0006】

すなわち本発明は、[1] 式(1)[化 10]

【0007】

【化 10】



[式中、A は水素原子、置換されていてもよいフェニル基または複素環(置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシ基、炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1~4 個有する)を表す。X は直接結合または式(2)[化 11]]

【0008】

【化 11】

fully as drug .

Development of drug which solves those problem then is strongly desired.

【0004】

[Problems to be Solved by the Invention]

It is to offer useful compound as treatment and/or improving agent of disorder where problem of this invention improved problem of former HDA inhibitor , relates to the multiplication of cell and effective enhancer or other drug of genetic therapeutic .

【0005】

[Means to Solve the Problems]

this inventor in order that above-mentioned problem is solved, result of diligent investigation, discovered fact that it has HDA inhibition where novel benzamide derivative is strong completed this invention .

【0006】

Namely as for this invention, [1] Formula (1) [Chemical Formula 10 ]

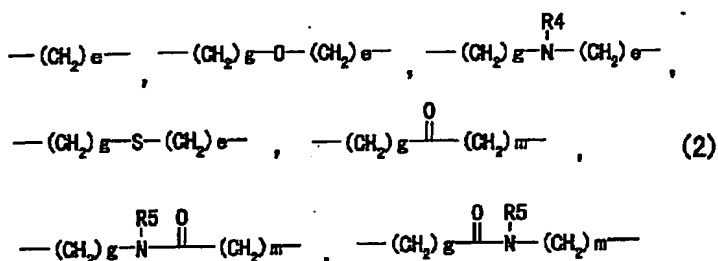
【0007】

[Chemical Formula 10]

[In Formula, A displays hydrogen atom , optionally substitutable phenyl group or heterocycle (As substituent , from group which consists of alkoxy carbonyl group , phenyl group , heterocycle of perfluoroalkoxy group , carboxyl group , carbon number 1~4 of perfluoroalkyl group , carbon number 1~4 of alkyl thio group , carbon number 1~4 of acyl amino group , carbon number 1~4 of acyl group , carbon number 1~4 of alkyl amino group , carbon number 1~4 of amino alkyl group , carbon number 1~4 of alkoxy group , carbon number 1~4 of alkyl group , carbon number 1~4 of halogen atom , hydroxy group , amino group , nitro group , cyano group , carbon number 1~4 group which is chosen 1 - 4 it possesses ). As for X direct bond or Formula (2) [Chemical Formula 11 ]]

【0008】

[Chemical Formula 11]



{式中、e、g および m はそれぞれ独立して 0-4 の整数を表す。R4 は水素原子、置換されていてもよい炭素数 1-4 のアルキル基または式(3)[化 12]}

[0009]

[化 12]



(式中、R6 は置換されていてもよい炭素数 1-4 のアルキル基、炭素数 1-4 のパーフルオロアルキル基、フェニル基または複素環を表す)で表されるアシル基を表す。

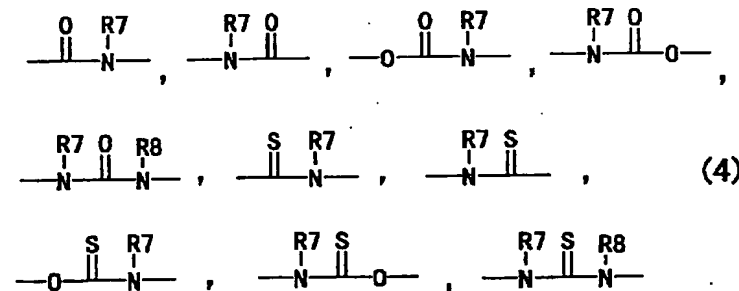
R5 は水素原子または置換されていてもよい炭素数 1-4 のアルキル基を表す}で示される構造のいずれかを表す。

n は 0-4 の整数を表す。

Q は式(4)[化 13]

[0010]

[化 13]



(式中、R7 および R8 はそれぞれ独立して、水素原子または置換されていてもよい炭素数 1-4 のアルキル基を表す)で示される構造のいずれか

{In Formula, e, g and m becoming independent respectively, display integer 0 - 4. As for R4 alkyl group or Formula of hydrogen atom, optionally substitutable carbon number 1-4 (3) [Chemical Formula 1 2 ]}

[0009]

[Chemical Formula 12]

acyl group which is displayed with (In Formula, R6 displays perfluoroalkyl group, phenyl group or heterocycle of alkyl group, carbon number 1-4 of optionally substitutable carbon number 1-4. ) is displayed.

R5 displays alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number 1-4 } with displays any of structure which is shown.

Integer integer 0 - 4 it does n.

As for Q Formula (4) [Chemical Formula 13 ]

[0010]

[Chemical Formula 13]

any of structure which is shown with (In Formula, R7 and R8 becoming independent respectively, display alkyl group of hydrogen atom or optionally substitutable carbon number

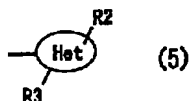
を表す。

R1 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表す。

Y は式(5)[化 14]

[0011]

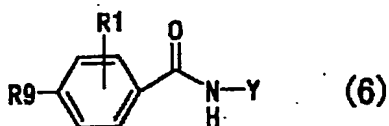
[化 14]



(式中、Het は複素環を表し、R2 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルアミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表し、複素環上の可能な位置へ置換することができる。R3 は複素環へ結合しているベンズアミド結合の隣接する位置に存在するアミノ基あるいは水酸基を表す。]で表される請求項 1 記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[2] 式(6)[化 15]

[0012]

[化 15]



[式中 R9 はハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ヒドロキシアミノ基、炭素数 1~4 のアルキル基、炭素数 1~4 のアルコキシ基、炭素数 1~4 のアミノアルキル基、炭素数 1~4 のアルキルアミノ基、炭素数 1~4 のアシル基、炭素数 1~4 のアシルア

1~4.) is displayed.

R1 displays perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of the hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4.

As for Y Formula (5) [Chemical Formula 14]

[0011]

[Chemical Formula 14]

In Formula, Het displays heterocycle, R2 displays the perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of alkyl group, carbon number 1~4 of hydrogen atom, halogen atom, hydroxy group, amino group, carbon number 1~4, or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4 can substitute to possible position on heterocycle. R3 has been connected displays amino group or hydroxy group which exists in position where benzamide connection which is adjacent to heterocycle. ] With with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which in Claim 1 which is displayed are stated as active ingredient, in addition, Formula [2] (6) [Chemical Formula 15]

[0012]

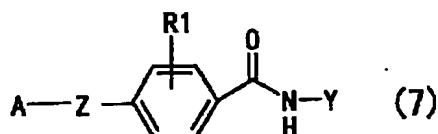
[Chemical Formula 15]

With histone deacetylation enzyme inhibitor which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in [1] which is displayed with [R9 in Formula displays perfluoroalkyloxy group, carboxyl group of perfluoroalkyl group, carbon number 1~4 of alkyl thio

ミノ基、炭素数 1~4 のアルキルチオ基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基、炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基、カルボキシル基または炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基を表す。R1、Y は前記と同義。]で表される[1]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[3] Y が 4-アミノチオフェン-3-イルである[2]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[4] 式(7)[化 16]

[0013]

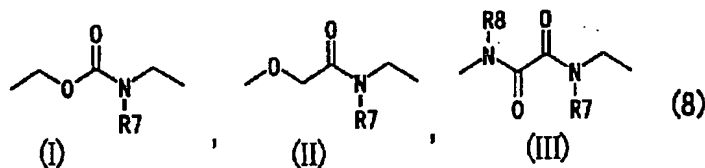
[化 16]



[式中、A、Y、R1 は前記と同義。Z は、式(8)[化 17]]

[0014]

[化 17]



を意味する。

(式中、R7 および R8 は前記と同義。)]で示される構造のいずれかである[1]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[5] A が置換されていてよいピリジル基である[4]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、「6」 Y が 4-アミノチオフェン-3-イルである[5]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[7] 式(9)[化 18]

[0015]

group, carbon number 1~4 of acyl amino group, carbon number 1~4 of acyl group, carbon number 1~4 of alkyl amino group, carbon number 1~4 of amino alkyl group, carbon number 1~4 of alkoxy group, carbon number 1~4 of the alkyl group, carbon number 1~4 of halogen atom, hydroxy group, amino group, hydroxy amino group, carbon number 1~4 or alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4. As for R1, Y description above and synonymy. ] as active ingredient, in addition, [3] Y 4-amino thiophene -3- yl with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates the benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in [2] which is as active ingredient, in addition, [4] Formula (7) [Chemical Formula 1 6 ]

[0013]

[Chemical Formula 16]

[In Formula, as for A, Y, R1 description above and synonymy. As for Z, Formula (8) [Chemical Formula 1 7 ]]

[0014]

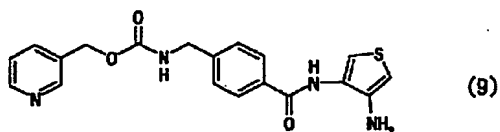
[Chemical Formula 17]

It means.

(In Formula, as for R7 and R8 description above and synonymy. ) ] With with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in [1] which is a any of structure which is shown as active ingredient, in addition, with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates the benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in [4] where [5] A is optionally substitutable pyridyl group as active ingredient, in addition, "6" Y 4-amino thiophene -3- yl with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which are stated in [5] which is as active ingredient, in addition, [7] Formula (9) [Chemical Formula 1 8 ]

[0015]

## 【化 18】



## [Chemical Formula 18]

で示される[6]記載のベンズアミド誘導体および薬学的に許容される塩を有効成分とするヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であり、また、[8] 請求項[1]~[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する制癌剤であり、また、[9] 請求項[1]~[7]いずれかに記載の化合物のうち、少なくとも1つを有効成分として含有する医薬品である。

So with histone deacetylation enzyme inhibitor which designates benzamide derivative and pharmacologically acceptable salt which in[6] which is shown are stated as active ingredient, in addition, [8] Claim [1] - among compound which are stated in [7] any, with the anticancer drug which contains at least one as active ingredient, in addition, [9] Claim [1] - among compound which are stated in [7] any, it is a drug which contains at least one as active ingredient.

## 【0016】

## 【発明の実施の形態】

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明でいう炭素数 1~4 とは、単位置換基あたりの炭素数を表す。

すなわち、例えばジアルキル置換の場合は、炭素数 2~8 を意味する。

## 【0016】

## [Embodiment of the Invention]

Below, this invention is explained in detail.

carbon number 1~4 as it is called in this invention, carbon number per unit substituent is displayed.

In case of namely, for example dialkyl-substituted, carbon number 2~8 is meant.

## 【0017】

式(1)で示される化合物における複素環とは、窒素原子または酸素原子または硫黄原子を 1~4 個を含む 5 員環または 6 員環からなる単環式複素環または 2 環式縮合複素環で、例えば単環式複素環としてはピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、チオフェン、フラン、ピロール、ピラゾール、イソオキサゾール、イソチアゾール、イミダゾール、オキサゾール、チアゾール、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、キヌクリジン、テトラヒドロフラン、モルホリン、チオモルホリンなどを、2 環式縮合複素環としてはキノリン、イソキノリン、ナフチリジン、フロピリジン、チエノピリジン、ピロロピリジン、オキサゾロピリジン、イミダゾロピリジン、チアゾロピリジンなどの縮合ピリジン環、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾールなどを挙げることができる。

## 【0017】

heterocycle in compound which is shown with Formula (1), quinoline, isoquinoline, naphthyridine, furopyridine, thienopyridine, pyrrolo pyridine, oxazolopyridine, imidazolo pyridine, thiazolopyridine or other condensation pyridine ring, benzofuran, benzothiophene, benzimidazole etc can be listed with pyridine, pyrazine, pyrimidine, pyridazine, thiophene, furan, pyrrole, pyrazole, isoxazole, isothiazole, imidazole, oxazole, thiazole, piperidine, piperazine, pyrrolidine, quinuclidine, tetrahydrofuran, morpholine, thiomorpholine etc, as 2 rings type condensed heterocycle monocyclic heterocycle which consists of 5 -member ring or 6-member ring where 1 - 4 is included or with 2 rings type condensed heterocycle, nitrogen atom or oxygen atom or sulfur atom as the for example monocyclic heterocycle.

## 【0018】

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を挙げることができる。

## 【0018】

halogen atom, fluorine atom, chlorine atom, bromine atom, iodine atom can be listed.

## 【0019】

炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブ

## 【0019】

alkyl group of carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n- propyl group, isopropyl group, n-butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t- butyl group etc

テル基などを挙げることができる。

【0020】

炭素数 1~4 のアルコキシ基とは、例えばメトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、アリルオキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基などを挙げることができる。

炭素数 1~4 のアミノアルキル基とは、例えばアミノメチル基、1-アミノエチル基、2-アミノプロピル基などを挙げることができる。

【0021】

炭素数 1~4 のアルキルアミノ基とは、例えば N-メチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N,N-ジイソプロピルアミノ基などを挙げることができる。

【0022】

炭素数 1~4 のアシル基とは、例えばアセチル基、プロパノイル基、ブタノイル基を挙げることができる。

【0023】

炭素数 1~4 のアシルアミノ基とは、例えばアセチルアミノ基、プロパノイルアミノ基、ブタノイルアミノ基などを挙げることができる。

【0024】

炭素数 1~4 のアルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基などを挙げることができる。

【0025】

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキル基とは、例えばトリフルオロメチル基、ペンタフルオロエチル基などを挙げることができる。

【0026】

炭素数 1~4 のパーフルオロアルキルオキシ基とは、例えばトリフルオロメトキシ基、ペンタフルオロエトキシ基などを挙げることができる。

【0027】

炭素数 1~4 のアルコキシカルボニル基とは、例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0028】

置換されていてもよい炭素数 1~4 のアルキル基とは、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル

can be listed.

【0020】

alkoxy group of carbon number 1~4, for example methoxy group, ethoxy group, n-propoxy group, isopropoxy group, allyl oxy group, n-butoxy group, isobutoxy group, s-butoxy group, t-butoxy group etc can be listed.

amino alkyl group of carbon number 1~4, for example aminomethyl group, 1-aminoethyl group, 2-aminopropyl group etc can be listed.

【0021】

alkyl amino group of carbon number 1~4, for example N-methylamino group, N, N-dimethylamino group, N, N-diethyl amino group, N-methyl-N-ethylamino group, N, N-diisopropylamino group etc can be listed.

【0022】

acyl group of carbon number 1~4, for example acetyl group, propanoyl group, butanoyl group can be listed.

【0023】

acyl amino group of carbon number 1~4, for example acetilamino group, propanoyl amino group, butanoyl amino group etc can be listed.

【0024】

alkyl thio group of carbon number 1~4, methylthio group, ethyl thio group, propyl thio group etc can be listed.

【0025】

perfluoroalkyl group of carbon number 1~4, for example trifluoromethyl group, pentafluoroethyl group etc can be listed.

【0026】

perfluoroalkyloxy group of carbon number 1~4, for example trifluoromethoxy group, penta fluoro ethoxy group etc can be listed.

【0027】

alkoxy carbonyl group of carbon number 1~4, for example methoxycarbonyl group, ethoxy carbonyl group etc can be listed.

【0028】

alkyl group of optionally substitutable carbon number 1~4, for example methyl group, ethyl group, n-propyl group,

JP1999335375A

1999-12-7

基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基などやこれに置換基として、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、ニトロ基、シアノ基、フェニル基、複素環からなる群より選ばれた基を 1-4 個有するものを挙げることができる。

【0029】

薬学的に許容される化合物の塩とは、この分野で常用される塩酸、臭化水素酸、硫酸、磷酸などの無機酸や、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、トリフルオロ酢酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。

【0030】

医薬品とは制癌剤の他、皮膚病、感染症、アレルギー性疾患、自己免疫性疾患、血管性疾患などの治療および/または改善薬または遺伝子治療効果増強剤を表す 式(1)で表される化合物において不斉炭素を有する場合は、異なった立体異性形態またはラセミ形態を含む立体異性形態の混合物の形態で存在することができる。

すなわち、本発明はこのように規定した種々の形態をも包含するが、これらも同様に有効成分化合物として用いることができる。

【0031】

以下、本発明の式(7)で示される化合物の代表的構造を表-1(表 1-表 5)に具体的に例示する。

なお、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0032】

【表 1】

isopropyl group, n- butyl group, isobutyl group, s-butyl group, t- butyl group etc and in this those which 1 - 4 possess group which is chosen can be listed from group which consists of halogen atom, hydroxy group, amino group, nitro group, cyano group, phenyl group, heterocycle as substituent.

[0029]

salt of pharmacologically acceptable compound, salt of hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, phosphoric acid or other inorganic acid and acetic acid, lactic acid, tartaric acid, malic acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, citric acid, benzoic acid, trifluoroacetic acid, p-toluenesulfonic acid, methane sulfonic acid or other organic acid which are regularly used with this field can be listed.

[0030]

When it possesses asymmetric carbon drug other than anticancer drug, in the compound which is displayed with Formula (1) which displays dermatological disease, infection, allergy disease, autoimmune disorder, vascular disorder or other treatment and/or improvement medicine or genetic therapeutic effective promotor, it can exist with form of mixture of stereoisomeric form which includes stereoisomeric form or the racemic form which differs.

namely, this invention this way includes also various form which is stipulated, but these in same way you can use as active ingredient compound.

[0031]

Below, representative structure of compound which is shown with Formula (7) of the this invention is illustrated to Table 1 (Table 1 -Table 5) concretely.

Furthermore, this invention is not something which is limited as these examples.

[0032]

[Table 1]

表-1 一般式(7)の代表化合物(1)

	A	Z R7=H R8=H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
1	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
2	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
3	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
4	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
5	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
6	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
7	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
8	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
9	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
10	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
11	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
12	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
13	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
14	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-OH
15	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
16	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
17	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
18	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
19	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
20	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH

【0033】

[0033]

【表 2】

[Table 2]



JP1999335375A

1999-12-7

表-1 一般式(7)の代表化合物(2)

	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
21	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
22	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
23	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
24	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
25	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
26	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
27	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
28	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
29	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
30	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
31	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
32	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-OH
33	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
34	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
35	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
36	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
37	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
38	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-OH
39	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH

[0034]

[0034]

[表 3]

[Table 3]

JP1999335375A

1999-12-7

表-1 一般式(7)の代表化合物(3)

	A	Z		Y		
		R7=H R8=H	R1	H e t	R 2	R 3
40	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CH <sub>3</sub>	-OH
41	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
42	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COCH <sub>3</sub>	-OH
43	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
44	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-CF <sub>3</sub>	-OH
45	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-NH <sub>2</sub>
46	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-Cl	-OH
47	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
48	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCH <sub>3</sub>	-OH
49	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
50	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-NHCH <sub>3</sub>	-OH
51	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
52	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-OCF <sub>3</sub>	-OH
53	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-NH <sub>2</sub>
54	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-COOCH <sub>3</sub>	-OH
55	pyridin-3-yl	I	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
56	pyridin-3-yl	II	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
57	pyridin-3-yl	III	-H	thiophen-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
58	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
59	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
60	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

[0035]

[表 4]

[0035]

[Table 4]

JP1999335375A

1999-12-7

表-1 一般式(7)の代表化合物(4)

	A	Z		Y		
		R7-H R8-H	R1	H e t	R 2	R 3
61	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
62	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
63	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
64	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
65	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
66	pyridin-3-yl	I	-H	pyridin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
67	pyridin-3-yl	I	-H	pirazin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
68	pyridin-3-yl	I	-H	pyrimidin-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
69	pyridin-3-yl	I	-H	pyridazin-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
70	pyridin-3-yl	I	-H	N-methyl-pyrrol-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
71	pyridin-3-yl	I	-H	pyrrol-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
72	pyridin-3-yl	I	-H	thiazol-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
73	pyridin-3-yl	I	-H	piperidin-2-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
74	pyridin-3-yl	I	-H	quinolin-5-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
75	pyridin-3-yl	I	-H	isoquinolin-6-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
76	pyridin-3-yl	I	-H	benzofuran-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
77	pyridin-3-yl	I	-H	indol-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
78	pyridin-3-yl	I	-H	benzothiophen-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
79	pyridin-3-yl	I	-H	benzimidazol-4-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
80	pyridin-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

[0036]

[0036]

【表 5】

[Table 5]

表-1 一般式(7)の代表化合物(6)

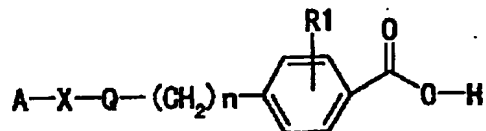
	A	Z R7-H R8-H	R1	Y		
				H e t	R 2	R 3
81	pyridin-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
82	pyrazin-2-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
83	pyrimidin-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
84	pyridazin-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
85	N-methyl-pyrrol-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
86	pyrrol-2-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
87	thiazol-3-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
88	piperidin-3-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
88	quinolin-5-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
90	isoquinolin-6-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
91	benzofuran-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
92	indol-4-yl	I	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
93	benzothiophen-4-yl	II	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
94	benzimidazol-4-yl	III	-H	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
95	pyridin-3-yl	I	-CH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
96	pyridin-3-yl	II	-Cl	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
97	pyridin-3-yl	III	-OCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
98	pyridin-3-yl	I	-COCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
99	pyridin-3-yl	II	-COOCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>
100	pyridin-3-yl	III	-NHCCH <sub>3</sub>	thiophen-3-yl	-H	-NH <sub>2</sub>

本発明の化合物は、例えば下記のような方法により製造することができる。

式(10)[化 19]

[0037]

[化 19]



[式中、A、Q、X、R1 および n は前記と同義。]で

It can produce compound of this invention , as in for example description belowwith method .

Formula (10) [Chemical Formula 19]

[0037]

[Chemical Formula 19]

compound and Formula which are shown with [In Formula, as

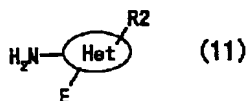
JP1999335375A

1999-12-7

示される化合物と式(11)[化 20]

[0038]

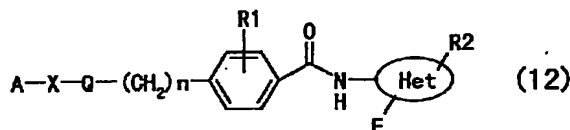
[化 20]



[式中、R2 および Het は前記と同義。E は tert-ブトキシカルボニル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護されたアミノ基またはニトロ基、アジド基など容易にアミノ基に変換できる官能基またはベンジル基などの通常のペプチド形成反応に用いられる保護基で保護された水酸基を表し、アミノ基に隣接した位置に結合する。]で示される化合物を縮合反応することを得られる式(12)[化 21]

[0039]

[化 21]



(式中、A、Q、X、R1、R2、E、Het および n は前記と同義。)で示される化合物の保護基を除去することやアミノ基へ変換することにより本発明の化合物を得ることができる。

[0040]

式(10)で示される化合物と式(11)で表される化合物は市販されているか、既知の化合物を用いることができる。

また、新規化合物の場合は、公知化合物の合成法の応用により製造することが可能である。

式(10)と式(11)の縮合反応は、通常のペプチドにおけるアミド結合形成反応、例えば活性エステルまたは混合酸無水物または酸塩化物の方法によって実施することができる。

例えば、カルボン酸成分と 2、4、5-トリクロロフェノール、ペンタクロロフェノールもしくは 4-ニトロフェノールなどのフェノール類、または N-ヒドロキスクシイミド、N-ヒドロキシベンズトリアゾールな

for A, Q, X, R1 and n description above and synonymy. ] (11)  
[Chemical Formula 2 0 ]

[0038]

[Chemical Formula 20]

Formula which is acquired by fact that compound which is shown with [In Formula, as for R2 and Het description above and synonymy. E with protecting group which is used for t-butoxy carbonyl group or other conventional peptide formation reaction such as protected amino group is protected with protecting group which is used for functional group or benzyl group or other conventional peptide formation reaction which can be converted to amino group easily or nitro group, azido group you display, the hydroxy group which you connect to position which is adjacent to amino group. ] is done condensation reaction (12) [Chemical Formula 2 1 ]

[0039]

[Chemical Formula 21]

compound of this invention can be acquired by converting to thing and the amino group which remove protecting group of compound which is shown with (In Formula, as for A, Q, X, R1, R2, E, Het and n description above and synonymy. ).

[0040]

compound which is displayed with compound and Formula (11) which is shown with Formula (10) can be marketed, or can use known compound.

In addition, in case of novel compound, it is possible to produce with the application of synthetic method of known compound.

Formula (10) with as for condensation reaction of Formula (11), it can be executed with method of amide bond formation reaction, for example active ester or mixed acid anhydride or acid chloride in conventional peptide.

for example carboxylic acid component and 2, 4 and 5-trichloro phenol, penta chlorophenol or 4-nitro phenol or other phenols, or N- [hydroxycyclohexylidene], condensing N-hydroxy benzotriazole or other N-hydroxy compound,

どの N-ヒドロキシ化合物を、ジシクロヘキシルカルボジイミドの存在下に縮合させ、活性エステル体に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

## 【0041】

また、カルボン酸成分を塩化オキザリル、塩化チオニル、オキシ塩化リンなどと反応させ、酸塩化物に変換した後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

また、カルボン酸成分をクロロ炭酸イソブチルまたはメタンスルホニルクロライドなどと反応させることによって混合酸無水物を得た後、アミン成分と縮合させることによって行うことができる。

## 【0042】

さらにまた、当該縮合反応は、ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N'-カルボニルジイミダゾール、ジフェニルリン酸アジド、ジエチルリン酸シアニド、2-クロロ-1,3-ジメチルイミダゾロニウムクロライドなどのペプチド縮合試薬を単独で用いて行うこともできる。

## 【0043】

反応は、通常-20~+50 deg C で 0.5-48 時間行う。

用いられる溶媒としては例えば、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、塩化メチレン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミドの他、メタノール、エタノールなどのアルコール類またはこれらの混合物が挙げられる。

必要により有機塩基例えば、トリエチルアミンまたはピリジンなどを加えて反応する。

## 【0044】

本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療およびまたは改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用である。

## 【0045】

ここで細胞の増殖に関わる疾患とは、悪性腫瘍、自己免疫性疾患、皮膚病、感染症、血管性疾患、アレルギー性疾患、消化管傷害、ホルモン性疾患、糖尿病などが挙げられる。

## 【0046】

under existing of dicyclohexyl carbodiimide , after converting to active ester ,amine component it is possible to do by fact that it condenses.

## 【0041】

In addition, after reacting with oxalyl chloride , thionyl chloride , phosphorous oxychloride etc, converting carboxylic acid component to acid chloride , amine component it is possible to do by fact that itcondenses.

In addition, after acquiring mixed acid anhydride by fact that it reacts with chloro carbon dioxide isobutyl or methane sulfonyl chloride etc, amine component to do by fact that itcondenses it is possible carboxylic acid component .

## 【0042】

Furthermore and, this said condensation reaction can also do, using dicyclohexyl carbodiimide , N, N&apos; -carbonyl diimidazole , biphenyl phosphoric acid azido , diethyl cyanophosphonate , 2- chloro -1, 3- [jimechiruimidazoniumukuroraido ] or other peptide condensation reagent with alone .

## 【0043】

It reacts, usually - 20 - with + 50 deg C 0.5 - 48 hours.

Other than for example benzene , toluene or other aromatic hydrocarbons , tetrahydrofuran , dioxane , diethyl ether or other ethers , methylene chloride , chloroform or other halogenated hydrocarbons , N, N- dimethylformamide , methanol , ethanol or other alcohols or you can list these mixture as the solvent which is used.

It reacts including organic base for example triethylamine or pyridine etc in accordance withnecessary.

## 【0044】

benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition of this invention is useful as effective enhancer or immunosuppresant of treatment and/or improving agent , genetic therapeutic of disorder which relates to themultiplication of cell .

## 【0045】

disorder which relates to multiplication of cell here, youcan list malignant tumor , autoimmune disorder , dermatological disease , infection , vascular disorder , allergy disease , alimentary canal damage , hormone characteristic disorder , diabetes etc.

## 【0046】

悪性腫瘍とは急性白血病、慢性白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、マクログロブリン血症などの造血器腫瘍の他、大腸癌、脳腫瘍、頭頸部癌、乳癌、肺癌、食道癌、胃癌、肝癌、胆嚢癌、胆管癌、膀胱癌、膵臓癌、膵島細胞癌、腎細胞癌、副腎皮質癌、膀胱癌、前立腺癌、睪丸腫瘍、卵巣癌、子宮癌、絨毛癌、甲状腺癌、悪性カルチノイド腫瘍、皮膚癌、悪性黒色腫、骨肉腫、軟部組織肉腫、神経芽細胞腫、ウィルムス腫瘍、網膜芽細胞腫などの固形腫瘍が挙げられる。

[0047]

自己免疫性疾患とはリウマチ、腎炎、糖尿病、全身性エリテマトーデス、ヒト自己免疫性リンパ球増殖性リンパ節症、免疫芽細胞性リンパ節症、クローン病、潰瘍性大腸炎などが挙げられる。

[0048]

皮膚病とは乾せん、アクネ、湿疹、アトピー性皮膚炎、寄生性皮膚疾患、脱毛症、化膿性皮膚疾患、皮膚硬化症などが挙げられる。

[0049]

感染症とは、様々な細菌、ウイルスあるいは寄生虫などの感染によって引き起こされる疾患を意味する。

[0050]

血管性疾患とは、動脈硬化症あるいは再狭窄治療薬などが挙げられる。

[0051]

遺伝子治療の効果増強とは、遺伝子ベクター導入の効率化、導入遺伝子の発現亢進などが挙げられる。

なお、本発明の対象疾患はこれらに限定されることはない。

[0052]

本発明の有効成分化合物は、医薬品として有用であり、これらは一般的な医療製剤の形態で用いられる。

製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、界面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。

この医薬製剤としては各種の形態が治療目的

malignant tumor other than acute leukemia, chronic leukemia, malignant lymphoma, multiple myeloma, macroglobulinaemia or other hematopoietic tumor, you can list carcinoma of the colon, brain tumor, head and neck cancer, breast cancer, lung cancer, esophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, gall bladder cancer, bile duct cancer, pancreatic cancer, islets of Langerhans cell cancer, kidney cell cancer, adrenal cortex cancer, bladder cancer, prostate cancer, testes tumor, ovarian cancer, uterine cancer, chorioma, thyroid cancer, malignancy carcinoid tumor, skin cancer, malignant melanoma, osteosarcoma, soft tissue sarcoma, neuroblastoma, Wilms's tumor, retinoblastoma or other solid tumor.

[0047]

autoimmune disorder you can list rheumatism, nephritis, diabetes, systemic erythematodes, human autoimmune lymphocyte proliferation characteristic lymph node symptom, the immunity bud cellular lymph node symptom and Crohn's disease, ulcerative colitis etc.

[0048]

dermatological disease you can list psoriasis, acne, eczema, endogenous eczema, parasitic dermatitis, hair loss symptom and purulent dermatitis, skin muscardine etc.

[0049]

infection, disorder which is caused with various bacterium, virus or parasite or other infection is meant.

[0050]

vascular disorder, you can list arteriosclerosis or restenosis treatment drug etc.

[0051]

Effective reinforcement of genetic therapeutic, you can list revelation accentuation etc of making efficient, introduced gene of gene vector introduction.

Furthermore, as for object disorder of this invention there are not times when it is limited in these.

[0052]

As for active ingredient compound of this invention, being useful as drug, as for these it is used with form of general medicine formulation.

formulation is manufactured making use of filler, extender, binder, humectant, disintegrating agent, boundary surfactant, lubricant or other diluent or vehicle which usually is used.

As this pharmaceutical formulation be able to select various

に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)および坐剤等が挙げられる。

【0053】

錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば乳糖、ブドウ糖、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピルアルコール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、カルメロースカルシウム、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用することができる。

さらに錠剤については、必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶性被包錠、フィルムコーティング錠あるいは二層錠、多層錠とすることができる。

【0054】

丸剤の形態に成形するに際しては、担体として従来この分野で公知のものを広く使用できる。

その例としては、例えば結晶セルロース、乳糖、デンプン、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン等の結合剤、カルメロースカルシウム、カンテン等の崩壊剤等が挙げられる。

【0055】

カプセル剤は、常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

【0056】

注射剤として調製する場合、液剤、乳剤および懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であることが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているもの、例えば水、エタノール、マクロゴール、

form, making representative ones, you can list tablets, pill, powder, liquid, suspension, emulsion, granule, capsules, injectable (liquid, suspension etc) and suppository etc according to treatment objective.

【0053】

When it forms in form of tablets, various ones which are wellknown from until recently with this field as carrier can be used widely.

As example, for example lactose, fructose, starch, calcium carbonate, kaolin, crystalline cellulose, silicic acid or other vehicle, water, ethanol, propyl alcohol, single syrup, fructose solution, starch liquid, gelatin solution, carboxymethyl cellulose, shellac, methylcellulose, polyvinyl pyrrolidone or other binder, drying starch, sodium alginate, agar powder, croscarmellose calcium, starch, lactose or other disintegrating agent, sucrose, cocoa butter, hydrogenated oil or other breakdown inhibitor, quaternary ammonium salt group, sodium lauryl sulfate or other absorption promotor, glycerin, starch or other humectant, starch, lactose, kaolin, bentonite (DANA 71.3.1a.1-2), colloidal silicic acid or other adsorbent, talc, stearate, polyethylene glycol or other lubricant etc can be used.

Furthermore concerning tablets, it can make tablets, for example sugar-coated tablet, gelatin capsule, enteric wrap pill, film-coated tablet or two layers pill, multilayer pill which administers conventional coating according to need.

【0054】

When it forms in form of pill, those of public knowledge can be used until recently widely with this field as carrier.

As example, you can list for example crystalline cellulose, lactose, starch, hardened vegetable oil, kaolin, talc or other vehicle, gum arabic powder, tragacanth powder, gelatin or other binder, croscarmellose calcium, agar or other disintegrating agent etc.

【0055】

capsules is manufactured mixing with various carrier which usually illustrated active ingredient compound at description above in accordance with the conventional method, being filled in hard gelatin capsule, flexible capsule etc.

【0056】

When it manufactures, as injectable liquid, emulsion and suspension are done sterilization, it is desirable, forms in these form, at same timewhen to be a blood and a isotonic, in this field as diluent common use those which are done. for example water and ethanol, macrogol, propylene glycol,



プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用することができる。

この場合等張性の溶液を調製するのに必要な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

【0057】

坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用することができる。

その例としては、例えば半合成グリセライド、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ポリエチレングリコール等を挙げることができる。

【0058】

さらに必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

【0059】

本発明のこれらの医薬製剤中に含有されるべき有効成分化合物の量は、特に限定されずに広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約 1~70 重量%、好ましくは約 5~50 重量%とするのがよい。

【0060】

本発明のこれら医薬製剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件に応じた方法で投与される。

例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤およびカプセル剤の場合には、経口投与され、注射剤の場合は、単独またはブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、さらに必要に応じて単独で筋肉内、皮下もしくは腹腔内投与される。

坐剤の場合は直腸内投与される。

【0061】

本発明のこれら医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別、疾患の程度およびその他の条件により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量としては、体重 1kg 当り、一日約 0.0001~100mg 程度とするのがよい。

ethoxylated isostearyl alcohol, polyoxy conversion isostearyl alcohol, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters etc can be used.

In case of this in order to manufacture solution of isotonicity salt, fructose of necessary quantity or it is possible to contain glycerin in the pharmaceutical formulation, in addition to add conventional solubilizer, buffer, anesthetic etc is possible.

【0057】

When it forms in form of suppository, those of prior public knowledge can be used widely as carrier.

As example, esters, polyethylene glycol etc of for example semisynthetic glyceride, cacao butter, higher alcohol, higher alcohol can be listed.

【0058】

Furthermore according to need colorant, preservative, fragrance, flavor agent, sweetener etc and it is possible also to contain other drug in pharmaceutical formulation.

【0059】

this invention remains and others quantity of active ingredient compound which it should contain in pharmaceutical formulation especially without being limited is appropriately selected from broad range, but it is good usually to make approximately 1 - 70 weight %, preferably approximately 5 - 50 weight % in formulation composition.

【0060】

this invention remain and others as for administration method of pharmaceutical formulation as for especially restriction not to be, it is prescribed with extent of age, gender, disorder of various formulation type, patient and method which responds to other condition.

In case of for example tablets, pill, liquid, suspension, emulsion, granule and capsules, oral dosage it is done, case of the injectable, or mixing with fructose, amino acid or other conventional supplemental liquid with alone, intravenous administration it is done, furthermore intramuscular, subcutaneous or intraperitoneal administration is done with according to need alone.

In case of suppository intrarectal administration it is done.

【0061】

this invention remains and others dose of pharmaceutical formulation is selected appropriately by extent and other condition of age, gender, disorder of the administration method, patient, but it is good to make body weight per kg, one day approximately 0.0001 - 100 mg extent, as quantity of

JP1999335375A

1999-12-7

0.0001~100mg 程度とするのがよい。

また投与単位形態の製剤中には有効成分化合物が約 0.001~1,000mg の範囲で含有されることが望ましい。

【0062】

本発明の式(1)で表される化合物およびその塩は、薬理学的に効果を示す投与量において毒性を示さない。

【0063】

【実施例】

以下に本発明を実施例で詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドの合成(1-1)2,5-ジブロモ-3,4-ジニトロチオフェン 3.0g(9mmol)を濃塩酸 60ml に加えスズ 6.5g(54mmol)を加えた。

水素の発生が止まった後、室温で1夜放置した。析出した固体をろ別し、ろ液を約 20ml に濃縮した。

氷冷し析出した結晶をろ取し、得られた結晶をエーテルで洗浄し3,4-ジアミノチオフェン 塩化スズ、2 塩酸塩を 0.39g(10%)得た。

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 5.9(br.s)

(1-2)3,4-ジアミノチオフェン 塩化スズ、2 塩酸塩 0.39g(0.87mmol)と p-アニソイルクロリド 74mg(0.43mmol)をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン 1ml を氷冷下に加えた。室温に戻し1夜放置した。

0.3N 塩酸にあげ CHCl<sub>3</sub> で抽出した。水層を NaOH で中和し結晶をろ取した。

結晶を CHCl<sub>3</sub>/MeOH に溶解し MgSO<sub>4</sub> で乾燥した。

ついでろ過、濃縮し目的の N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-メトキシベンズアミドを結晶として 40mg(19%)得た。

m.p.126 deg C(dec.)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.9(2H, br.s), 6.13(1H, d, J=3.7Hz), 7.05(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, t, J=3.7Hz), 7.93(2H, d, J=8Hz), 9.53(1H, s)

active ingredient compound usually.

In addition it is desirable in formulation of dosage unit form for active ingredient compound to be contained in range of approximately 0.001 - 1,000 mg .

【0062】

compound or its salt which are displayed with Formula (1) of the this invention do not show toxicity in dose which shows effect in the pharmacological .

【0063】

[Working Example(s)]

Below this invention is explained in detail with Working Example , but this invention is not something which is limited in these.

Working Example 1

tin 6.5g (54 mmol ) was added N- (4 -amino thiophene -3- yl ) - 4 -methoxybenzamide synthesis (1 - 1) 2 and 5-dibromo -3, 4- di nitro thiophene 3.0g (9 mmol ) in addition to concentrated hydrochloric acid 60ml .

After occurrence of hydrogen stops, 1 night it left with room temperature .solid which it precipitated was filtered, filtrate was concentrated in approximately 20 ml .

ice cooling it did and it filtered crystal which was precipitated, it washed crystal which is acquired with ether and 0.39 g (10%)acquired 3 and 4 -diamino thiophene tin chloride , dihydrochloride .

<sup>1</sup> H nmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de ppm : 5.9 (br.s )

(1 - 2) 3 and 4 -diamino thiophene tin chloride , dihydrochloride 0.39g (0.87 mmol ) with suspension it designated p- anisoyl chloride 74mg (0.43 mmol ) as chloroform and it reset to the room temperature which adds triethylamine 1ml to under ice cooling and 1 night left.

0.3 You opened to Nhydrochloric acid and you neutralized the water layer which is extracted with CHCl<sub>3</sub> with NaOH and filtered crystal .

It melted crystal in CHCl<sub>3</sub>/MeOH and dried with MgSO<sub>4</sub>.

Next it filtered, concentrated and 40 mg (19%) it acquired N- of objective (4 -amino thiophene -3- yl ) - 4 -methoxybenzamide as crystal .

m.p.126 deg C (dec )

<sup>1</sup> H nmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de ppm : 4.9 (2 H, br.s ), 6.13 (1 H, d, J=3.7Hz ), 7.05 (2 H, d, J=8.8Hz ), 7.46 (1 H, t, J=3.7Hz ), 7.93 (2 H, d, J=8Hz ), 9.53 (1 H, s )

JP1999335375A

1999-12-7

[0064]

実施例 2

4-アミノ-N-(4-アミノチオフエン-3-イル)ベンズアミドの合成

(2-1)3,4-ジアミノチオフエン 塩化スズ、2 塩酸塩 2.33g(7mmol)と p-ニトロベンゾイルクロリド 648mg(3.5mmol)をクロロホルムに懸濁しトリエチルアミン 5mlを氷冷下に加えた。室温に戻し 1 夜放置した。

希硫酸にあげ  $\text{CHCl}_3$  で抽出した。

水層を NaOH で中和し結晶をろ取した。

結晶を  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  に溶解しショートカラムで精製し目的の N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミドを結晶として 40mg(5%)得た。

$^1\text{H}$  NMR(270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.9(2H, br.s), 6.15(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.54(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.15(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.37(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.97(1H, s)

(2-2)N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 0.186g(0.71mmol)をメタノール 1ml と濃塩酸 1ml に懸濁し 2 塩化スズ 402mg(2.1mmol)を加え室温で攪拌したのち 1 夜放置した。氷を加え 3N NaOH で中和し  $\text{CHCl}_3$  で抽出した。

有機層と固体をシリカゲルカラムで精製し目的の 4-アミノ-N-(4-アミノチオフエン-3-イル)ベンズアミドを結晶として 35mg(21%)得た。

m.p.130 deg C(dec.)

$^1\text{H}$  NMR(270MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm: 4.8(2H, br.s), 5.7(2H, br.s), 6.11(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.59(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41(1H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.68(2H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.2(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>;3387,1603,1506,1405,1286,1185,845,772

[0065]

実施例 3

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドの合成

N-(4-アミノチオフエン-3-イル)-4-ニトロベンズアミド 0.04g(0.152mmol)をメタノール 5ml に溶かし

[0064]

Working Example 2

4-amino-N-synthesis of (4-amino thiophene-3-yl) benzamide

(2-1) 3 and 4-diamino thiophene tin chloride, dihydrochloride 2.33g (7 mmol) with suspension it designated p-nitrobenzoyl chloride 648mg (3.5 mmol) as chloroform and it reset to the room temperature which adds triethylamine 5ml to under ice cooling and 1 night left.

You opened to dilute sulfuric acid and extracted with  $\text{CHCl}_3$ .

water layer was neutralized with NaOH and crystal was filtered.

It melted crystal in  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  and refined with short column and 40 mg (5%) it acquired N- of objective (4-amino thiophene-3-yl) - 4-nitrobenzamide as the crystal.

$^1\text{H}$  nmr (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  ppm: 4.9 (2 H, br.s), 6.15 (1 H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.54 (1 H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 8.15 (2 H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 8.37 (2 H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.97 (1 H, s)

(2-2) N-(4-amino thiophene-3-yl) - 4-nitrobenzamide 0.186g suspension it designated (0.71 mmol) as the methanol 1ml and and concentrated hydrochloric acid 1ml after agitating with room temperature, including the secondary salt conversion tin 402mg (2.1 mmol) it neutralized with 3 N NaOH 1 night including the ice which is left and extracted with  $\text{CHCl}_3$ .

It refined organic layer and solid with silica gel column and 35 mg (21%) it acquired with 4-amino-N-(4-amino thiophene-3-yl) benzamide of objective as crystal.

m.p.130 deg C (dec)

$^1\text{H}$  nmr (270 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ );  $\delta$  ppm: 4.8 (2 H, br.s), 5.7 (2 H, br.s), 6.11 (1 H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 6.59 (2 H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 7.41 (1 H, d,  $J=3.7\text{Hz}$ ), 7.68 (2 H, d,  $J=8\text{Hz}$ ), 9.2 (1 H, s)

IR (KBr) cm<sup>-1</sup>;3387, 1603, 1506, 1405, 1286, 1185, 845, 772

[0065]

Working Example 3

N-(4-amino thiophene-3-yl) - 4-hydroxy amino benzamide synthesis

N-(4-amino thiophene-3-yl) - 4-nitrobenzamide 0.04g (0.152 mmol) was melted in methanol 5ml and hydrogenated

Pd/C で水素添加を行った。

触媒をろ別しろ液を濃縮し結晶を得た。クロロホルムで洗浄後乾燥し 20mg(53%)の目的の N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-ヒドロキシアミノベンズアミドを得た。

m.p.150 deg C(dec.)

<sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.85(2H, br.s), 6.11(1H, d, J=3.7Hz), 6.87(2H, d, J=8Hz), 7.44(1H, d, J=3.7Hz), 7.80(2H, d, J=8Hz), 8.57(1H, s), 8.78(1H, s), 9.4(1H, s)

IR(KBr)cm<sup>-1</sup>;3281,1605,1507,1286,1182,847,767

[0066]

#### 実施例 4

N-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドの合成

(4-1)2-アミノ-3-ニトロピリジン 1.33g のジオキサソール溶液に 4-ニトロベンゾイルクロリド 1.86g を加え、加熱環流した。

ついでジオキサソールを留去し、析出物を酢酸エチル/メタノールで再結晶し、N-(3-ニトロ-2-ピリジル)-4-ニトロベンズアミドを 1.74g(60%) 得た。m.p.215-216 deg C <sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 7.58(1H, dd, J=5, 8Hz), 8.23(2H, d, J=9Hz), 8.38(2H, d, J=9Hz), 8.48(1H, dd, J=1.5, 8Hz), 8.79(1H, dd, J=1.5, 5Hz)(4-2)N-(3-ニトロピリジン-2-イル)-4-ニトロベンズアミド 1.0g を DMF4ml とメタノール 12ml の混合溶媒に懸濁させ 10%パラジウム炭素を触媒として水素添加を行った。触媒をろ別後、溶媒を濃縮し、メタノールで結晶化させ N-(3-アミノピリジン-2-イル)-4-アミノベンズアミドを 0.69g(76%) 得た。m.p.162-163 deg C <sup>1</sup>H NMR(270MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm: 4.92(2H, br.s), 5.75(2H, s), 6.58(2H, d, J=9Hz), 7.04(1H, dd, J=5, 8Hz), 7.17(1H, d, J=6.6Hz), 7.73(1H, d, J=5Hz), 7.77(2H, d, J=9Hz), 9.96(1H, s)

[0067]

#### 実施例 5

N-(4-アミノチオフェン-3-イル)-4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}ベンズアミドの合成

4-{N-(ピリジン-3-イル-メトキシカルボニル)アミノメチル}安息香酸 208mg を塩化メチレン 6.2ml に懸濁し、氷冷下にオキサリルクロリド 0.32ml を加えた。

was done with Pd /C.

catalyst it concentrated filtration margin liquid and afterwashing it dried with the chloroform which acquires crystal and N- of objective of 20 mg (53%) (4 -amino thiophene -3- yl ) - acquired 4 -hydroxy amino benzamide .

m.p.150 deg C (dec )

<sup>1</sup> H nmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de ppm : 4.85 (2 H, br.s ), 6.11 (1 H, d, J=3.7Hz ), 6.87 (2 H, d, J=8Hz ), 7.44 (1 H, d, J=3.7Hz ), 7.80 (2 H, d, J=8Hz ), 8.57 (1 H, s ), 8.78 (1 H, s ), 9.4 (1 H, s )

IR (KBr ) cm<sup>-1</sup>;3281, 1605, 1507, 1286, 1182, 847, 767

[0066]

#### Working Example 4

N- (3 -amino pyridine -2- yl ) - 4 -amino benzamide synthesis

(4 - 1) 2 -amino -3- nitro pyridine 1.33g refluxing with heating it made dioxane solution including 4 -nitrobenzoyl chloride 1.86g.

3 -nitro -2- pyridyl -4- nitrobenzamide were acquired 1.74 g (60%). m.p.215-216 deg C <sup>1</sup>H nmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de ppm : 7.58 (1 H, dd, J=5, 8Hz ), 8.23 (2 H, d, J=9Hz ), 8.38 (2 H, d, J=9Hz ), 8.48 (1 H, dd, J=1.5, 8Hz ), 8.79 (1 H, dd, J=1.5, 5Hz ) (4 - 2) N- (3 -nitro pyridine -2- yl ) - suspension designating 4 -nitrobenzamide 1.0g as mixed solvent of DMF 4ml and methanol 12ml , it did hydrogenated with 10% palladium-carbon as catalyst . catalyst after filtering, it concentrated solvent , crystallization did with methanol and N- (3 -amino pyridine -2- yl ) - 0.69 g (76%) acquired 4 -amino benzamide . m.p.162-163 deg C <sup>1</sup>H nmr (270 MHz , DMSO -d<sub>6</sub> );de ppm : 4.92 (2 H, br.s ), 5.75 (2 H, s ), 6.58 (2 H, d, J=9Hz ), 7.04 (1 H, dd, J=5, 8Hz ), 7.17 (1 H, d, J=6.6Hz ), 7.73 (1 H, d, J=5Hz ), 7.77 (2 H, d, J=9Hz ), 9.96 (1 H, s ) Next, to remove dioxane , recrystallization to do precipitated crystal with ethylacetate /methanol ,N-

[0067]

#### Working Example 5

N- (4 -amino thiophene -3- yl ) - 4 - synthesis of {N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl ) aminomethyl } benzamide

4 - {N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl ) aminomethyl } benzoic acid 208mg suspension was designated as methylene chloride 6.2ml , the oxalyl chloride 0.32ml was added to under ice cooling .

1999-12-7

30 minutes after agitating, vacuum dry solid it did with room temperature .

It condensed in same way as Working Example 2 4 it acquires - making use of {N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl ) aminomethyl } benzoyl chloride , N- (4 -amino thiophene -3- yl ) - 4 - 55 mg (20%) acquired {N- (pyridine -3- yl -methoxycarbonyl ) aminomethyl } benzamide .

mp.170-174 deg C.

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>); δ ppm : 4.33 (2 H, d, J=5.9Hz), 4.91 (2 H, br.s), 5.15 (2 H, s), 6.18 (1 H, d, J=3.7), 7.44 (2 H, d, J=8.1), 7.55 (1 H, d, J=2.7), 7.83 (1 H, d, J=8.1), 7.94 (2 H, s, J=8.1), 8.01 (1 H, m), 8.58 (1 H, d, J=3.7), 8.64 (1 H, s), 9.67 (1 H, s).

IR (KBr)  $\text{cm}^{-1}$ : 3222, 3029, 1713, 1651, 1555, 1481, 1419, 1266, 1129, 1024, 982, 856, 793, 708.

[0068]

### Working Example 6

N- (4 -amino thiophene -3- yl ) - 4 - synthesis of {N- (2 -nitrobenzene sulfonyl ) amino } benzamide

4 - It reacted in same way as Working Example 5 making use of {N- (2-nitrobenzene sulfonyl) amino } benzoic acid , N-(4-amino thiophene -3-yl ) - 4 - acquired {N- (2-nitrobenzene sulfonyl) amino } benzamide .

<sup>1</sup>H nmr (270 MHz, DMSO -d<sub>6</sub>); δ ppm : 6.10 (1 H, d), 7.22 (2 H, d, J=8Hz), 7.45 (1 H, d), 7.8 - 7.9 (4 H, m), 8.0 - 8.1 (2 H, m), 9.54 (1 H, s)

IR (KBr )  $\text{cm}^{-1}$  : 3100, 1609, 1541, 1507, 1347, 1164, 853, 778

[0069]

pharmacological test Example 1 (histone deacetylation enzyme inhibition)

Manufacturing (1) [<sup>3</sup>H] acetyl histone

labelling it did K562cell (10 <sup>8</sup> ) with [<sup>3</sup>H] n- sodium butanoate , followed to method (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990) of Yoshida and and others extracted histone .

## portion refining of (2) histone deacetylation enzyme

K562cell (2.5 X10<sup>8</sup>) from it extracted core which recovers with method (Journal of Biological Chemistry (0021 - 9258, JBCHA3 ). 265: 17174 and 1990) of Yoshida , and others it refined histone deacetylation enzyme portion

JP1999335375A

1999-12-7

ヒストン脱アセチル化酵素の部分精製を行った。

(3)ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定

(1)で調製した $^3\text{H}$ アセチルヒストンを  $100\text{ }\mu\text{g/ml}$  と(2)で調製したヒストン脱アセチル化酵素分画  $2\text{ }\mu\text{l}$  を含む緩衝液 A[組成:  $5\text{mM}$  リン酸カリウム ( $\text{pH}7.5$ ),  $5\%$  グリセロール,  $13\text{mM}$  EDTA]  $50\text{ }\mu\text{l}$  中で、 $10$  分間  $37\text{ deg C}$  にて反応をさせた。

2.5 規定塩酸を添加して反応を停止した後、酢酸エチル  $550\text{ }\mu\text{l}$  を加え、ボルテックスおよび遠心を行い、酢酸エチル層  $400\text{ }\mu\text{l}$  をシンチレーションバイアルに採取し、 $2\text{ml}$  のシンチレーターを加えて反応により遊離した $^3\text{H}$ 酢酸の放射活性を測定した。

ヒストン脱アセチル化酵素阻害活性の測定は、供試化合物を DMSO に溶解後、緩衝液 A で適宜希釈して反応系に添加して、 $50\%$  の酵素阻害を惹起する薬物の濃度 ( $\text{IC}_{50}$ :  $\mu\text{M}$ ) を求めた。

以下に、実験結果を、表-2[表 6]に示した。

[0070]

【表 6】

表-2 ヒストン脱アセチル化酵素阻害作用

	活性値 ( $\text{IC}_{50}$ : $\mu\text{M}$ )
実施例 1 の化合物	12
実施例 2 の化合物	17
実施例 3 の化合物	9
実施例 4 の化合物	86
実施例 5 の化合物	4
実施例 6 の化合物	8
酪酸ナトリウム	190

[0071]

【発明の効果】

本発明のヒストン脱アセチル化酵素阻害作用を持つベンズアミド誘導体は、細胞の増殖に関わる疾患の治療および/または改善剤、遺伝子治療の効果増強薬または免疫抑制剤として有用

extracted liquid making use of MonoQ HR5/5 (Pharmacia), with concentration gradient of NaCl of  $0 - 1\text{ M}$ .

Measurement of (3) histone deacetylation enzyme inhibiting activity

[ $^3\text{H}$ ] acetyl histone which is manufactured with (1) buffer A which includes  $100\text{ }\mu\text{g/ml}$  and histone deacetylation enzyme fraction  $2\text{ }\mu\text{l}$  which is manufactured with (2) [composition:  $5\text{mM}$  potassium phosphate ( $\text{pH} 7.5$ ),  $5\%$  glycerol,  $13\text{mM}$  EDTA] in  $50\text{ }\mu\text{l}$ , it reacted with  $10\text{ min}$   $37\text{ deg C}$ .

2.5 Adding normal hydrochloric acid, after stopping reaction, it did vortex and centrifugation including ethylacetate  $550\text{ }\mu\text{l}$ , ethyl acetate layer  $400\text{ }\mu\text{l}$  recovered in scintillation vial, including scintillator of  $2\text{ ml}$  it measured radioactivity of [ $^3\text{H}$ ] acetic acid which separates due to reaction.

Measurement of histone deacetylation enzyme inhibiting activity, in DMSO after melting, diluting the test compound appropriately with buffer A, adding to reaction system, sought the concentration ( $\text{IC}_{50}$ :  $\mu\text{M}$ ) of drug which causes  $50\%$  enzyme inhibition.

Below, experimental result, was shown in Table 2 [Table 6].

[0070]

[Table 6]

[0071]

[Effects of the Invention]

benzamide derivative which has histone deacetylation enzyme inhibition of this invention is useful as effective enhancer or immunosuppressant of treatment and/or improving agent, genetic therapeutic of disorder which relates to

**JP1999335375A**

**1999-12-7**

である。

themultiplication of cell .

特に制癌剤として効果が高く、造血器腫瘍、固  
形癌に有効である。

Especially, effect is high, effective to hematopoietic tumor ,  
solid cancer as anticancer drug .